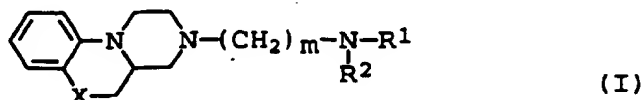




(57) 要約

一般式



〔R<sup>1</sup> は、式-CO-R<sup>3</sup> を示し、R<sup>2</sup> は、水素原子を示し、R<sup>3</sup> は、アルキル基、シクロアルキル基、置換可アリール基、置換可アラルキル基、シクロアルキルアミノ基、置換可アリールアミノ基又は置換可複素環基を示し、又はR<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> が、それらが結合している窒素原子と共に、置換可2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル基又はフタルイミジル基を形成し、Xは-CH<sub>2</sub>-又は-O-を示し、mは2乃至6の整数を示す。〕を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体は、優れた5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用を有し、不安、鬱病又は老人性痴呆症周辺症状等に対する治療薬又は予防薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LR	リベリア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LS	レソト	PR	プエルトリコ
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	RO	ルーマニア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LV	ラトヴィア	RS	セルビア
BB	バルバドス	GG	ガイアナ	MC	モナコ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GU	グアテマラ	MG	マダガスカル	SK	スロバキア
BR	ブラジル	IL	イスラエル	ML	マリ	TD	チュニジア
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CC	中東	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CH	スイス	KR	韓国	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボワール	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CM	コンゴ			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CN	中国					VN	ベトナム
CU	キューバ						
CZ	チェコ						

## 明細書

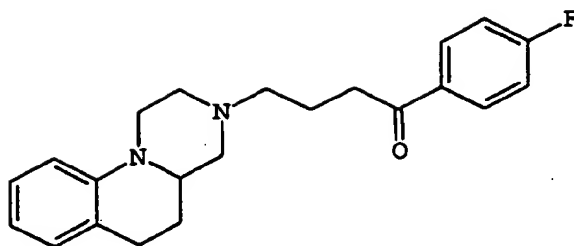
## ヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体

## 【技術分野】

本発明は、優れたセロトニン1A受容体（以下、5-HT<sub>1A</sub>受容体と略す）作動作用、精神ストレスに対する鎮静作用及び幻覚抑制作用を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体及びヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体を有効成分とする5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬に関する。

## 【背景技術】

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第30巻、1頁（1987年）[J. Med. Chem., 30, 1 (1987).] には、セロトニン（以下5-HTと略す）が食欲、記憶、体温調節、睡眠、性的行動、不安、鬱病、幻覚行動を含む生理現象に直接的に又は間接的に関連していることが記載されている。ところで、従来よりセロトニン作動作用を有する化合物が多数知られており、ヘキサヒドロピラジノキノリン骨格を有するものとしては、ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー、第194巻、83頁（1991年）[Eur. J. Pharmacol., 194, 83 (1991).] 及びジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第35巻、2369頁（1992年）[J. Med. Chem., 35, 2369 (1992).] に、セントピラキン（3-[(p-フルオロベンゾイル)プロピル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-(H)-ピラジノ[1, 2-a]キノリン塩酸塩）等が記載されている。



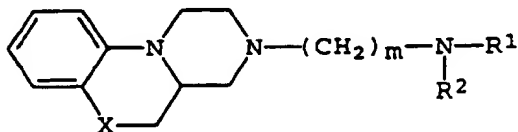
セントピラキン (centpyraquin)

## 〔発明の開示〕

本発明者は、優れたセロトニン系神経に作用する化合物の開発を目指し、ヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体の合成とその薬理作用について、長年に亘り鋭意研究を行った結果、特異な構造を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体が強力な5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用、精神ストレスに対する鎮静作用及び幻覚抑制作用を有し、眠気等の副作用が少なく、不安、鬱病、高血圧、精神分裂病、睡眠障害、片頭痛、性機能障害、動揺病、めまい、老人性痴呆症周辺症状（特に譫妄）等に対する治療作用又は予防作用（特に治療作用）を有することを見だし、本発明を完成した。

本発明は、優れた5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用、精神ストレスに対する鎮静作用及び幻覚抑制作用を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体、その製法及びそれを有効成分とする5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬を提供する。

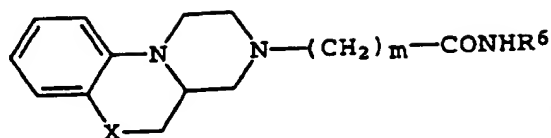
本発明のヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体は、一般式（I）、



(I)

又は一般式（II）を有する。





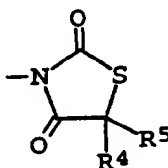
(II)

上記式中、

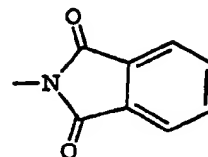
$R^1$  は式  $-CO-R^3$  を有する基を示し、

$R^2$  は水素原子を示し、

又は  $R^1$  と  $R^2$  は、それらが結合している窒素原子と共に形成する、一般式 (III) 若しくは (IV) を有する基を示し、



(III)



(IV)

$R^3$  は  $C_1$  -  $C_{10}$  アルキル基、 $C_3$  -  $C_{10}$  シクロアルキル基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_6$  -  $C_{10}$  アリール基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_7$  -  $C_{10}$  アラルキル基、モノ  $C_3$  -  $C_{10}$  シクロアルキルアミノ基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよいモノ  $C_6$  -  $C_{10}$  アリールアミノ基或は下記置換基群 A より選択される 1 個の置換基を有してもよく、ベンゼン環に融合してもよい、5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基（当該複素環は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選択される 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含む）を示し、

$R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1$  -  $C_{10}$  アルキル基を示

し、

$R^3$  は、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_1-C_4$  アリール基を示し、

置換基群 A は、ハロゲン原子、 $C_1-C_4$  アルキル基、ハロゲン  $C_1-C_4$  アルキル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、 $C_1-C_4$  アルコキシ  $C_1-C_4$  アルキル基、 $C_1-C_4$  アルキルチオ基、1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_1-C_4$  アリール基（当該置換基はハロゲン、 $C_1-C_4$  アルキル又は  $C_1-C_4$  アルコキシである）、水酸基、チオール基、アミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシ基、カルボキシ  $C_1-C_4$  アルキル基、ホルミル基、 $C_1-C_4$  アルカノイル基、 $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基又はニトロ基を示し、

X は、メチレン又は酸素原子を示し、

m は、2 乃至 6 の整数を示す。

又、本発明の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動剤の有効成分は、上記一般式 (I) 又は一般式 (II) を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体である。

上記一般式 (I) 又は (II) に於て、置換基群 A の定義における「ハロゲン原子」は、例えば、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子であり得、好適には弗素原子又は塩素原子であり、更に好適には弗素原子である。

上記に於て、 $R^3$  の定義における「 $C_1-C_4$  アルキル基」は、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1-

プロピルブチル基又は4, 4-ジメチルペンチル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基又は1-プロピルブチル基であり、更に好適にはブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基又は1-エチルペンチル基であり、特に好適にはt-ブチル基又は1-エチルペンチル基である。

上記に於て、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及び置換基群Aの定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」とは上記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」のうち、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基であり、R<sup>4</sup>又はR<sup>5</sup>のアルキル基は、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、更に好適にはメチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、特に好適にはメチル基である。又、置換基群Aのアルキル基は、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり、更に好適にはメチル基又はエチル基であり、特に好適にはメチル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「ハロゲンC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」は、前記「ハロゲン原子」から同一又は異なって選択される1乃至3個のハロゲン原子が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」に結合した基を示し、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、ジブロモメチル基、2-ブロモエチル基、2, 2-ジブロモエチル基、2-ブロモブチル基、2-ヨード-t-ブチル基、5-フルオロペンチル基又は4-クロロヘキシル基であり得、好適にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基又は2, 2, 2-トリフルオロエチル基であり、更に好適にはトリフルオロメチル基である。

上記に於て、R<sup>3</sup>の定義における「モノC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基」は、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、ノルボルニル基又はアダマンチル基のような縮環してい

てもよい3乃至10員飽和環状炭化水素基であり得、好適にはシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、更に好適にはシクロヘキシル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペントキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、2-メチルペントキシ基、1-メチルペントキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、2,3-ジメチルブトキシ基又は2-エチルブトキシ基であり得、好適にはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基であり、更に好適にはメトキシ基又はエトキシ基であり、特に好適にはメトキシ基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」とは、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基」が前記「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基」に結合した基を示し、例えばメトキシメチル基、1-メトキシエチル基、2-メトキシエチル基、1-メトキシプロピル基、2-メトキシプロピル基、3-メトキシプロピル基、2-メトキシイソプロピル基、4-メトキシブチル基、3-メトキシブチル基、2-メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、プロポキシメチル基、ブトキシメチル基、ブトキシブチル基又はt-ブトキシブチル基であり得、好適にはメトキシメチル基又はエトキシメチル基であり、更に好適にはメトキシメチル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ基」は、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、s-ブチルチオ基又はt-ブチルチオ基のような炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖のアルキルチオ基であり得、好適にはメチルチオ基又はエチルチオ基であり、更に好適にはメチルチオ基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「1乃至3個の置換基を有してもよい

C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基（当該置換基はハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル又はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシである）」は、該置換基群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、ヨードフェニル基、メチルフェニル基、トリメチルフェニル基、ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、インデニル基、メチルインデニル基、プロモインデニル基、ナフチル基、ジクロロナフチル基、ブトキシナフチル基、フェナンスレニル基、ブチルフェナンスレニル基、アントラセニル基又はジメチルアントラセニル基であり得、好適には弗素、塩素、メチル及びメトキシからなる群より同一又は異なって選択される1乃至2個の置換基を有してもよいフェニル基であり、更に好適にはフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メチルフェニル基又は4-メトキシフェニル基であり、特に好適にはフェニル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「保護されたアミノ基」のアミノ基の保護基は、一般に、アミノ基の保護基として使用される基であれば特に限定はなく用いることができるが、例えば、ホルミル基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ヒバロイル基、バレリル基、イソバレリル基又はヘキサノイル基のようなC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルカノイル基；クロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、3-フルオロプロピオニル基、4, 4-ジクロロブチリル基、メトキシアセチル基、ブトキシアセチル基、エトキシプロピオニル基又はプロポキシブチリル基のような、ハロゲン若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシで置換されたC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルカノイル基；アクリロイル基、プロピオロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基又はイソクロトノイル基のような、不飽和C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルカノイル基；ベンゾイル基、 $\alpha$ -ナフトイル基、 $\beta$ -ナフトイル基、2-フルオロベンゾイル基、2-プロモベンゾイル基、2, 4-ジクロロベンゾイル基、6-クロロ- $\alpha$ -ナフトイル基、4-トルオイル基、4-プロピルベンゾイル基、4- $\alpha$ -ブチルベンゾイル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル基、6-エチル- $\alpha$ -ナフ

トイル基、4-アニソイル基、4-プロボキシベンゾイル基、4-tert-ブトキシベンゾイル基、6-エトキシ- $\alpha$ -ナフトイル基、2-エトキシカルボニルベンゾイル基、4-tert-ブトキシカルボニルベンゾイル基、6-メトキシカルボニル- $\alpha$ -ナフトイル基、4-フェニルベンゾイル基、4-フェニル- $\alpha$ -ナフトイル基、6- $\alpha$ -ナフチルベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、2-ニトロベンゾイル基又は6-ニトロ- $\alpha$ -ナフトイル基のような、ハロゲン、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、 $C_2$ - $C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_6$ - $C_{14}$ アリール又はニトロで置換されてもよい、 $C_7$ - $C_{15}$ アリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロボキシカルボニル基、イソプロボキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-フルオロプロボキシカルボニル基、2-ブロモ-tert-ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブロモ-tert-ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又はtert-ブチルジメチルシリルプロボキシカルボニル基のような、ハロゲン又はトリ $C_1$ - $C_4$ アルキルシリルで置換されてもよい、 $C_2$ - $C_6$ アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、1, 3-ブタジエニルオキシカルボニル基又は2-ペンテニルオキシカルボニル基のような $C_3$ - $C_6$ アルケニルオキシカルボニル基；フタロイル基のような $C_6$ - $C_{10}$ アリールジカルボニル基；ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、 $\alpha$ -ナフチルメチル基、 $\beta$ -ナフチルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル基又は9-アンスリルメチル基のような $C_7$ - $C_{10}$ アラルキル基；或はベンジルオキシカルボニル基、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル基、 $\alpha$ -ナフチルメチルオキシカルボニル基、 $\beta$ -ナフチルメチルオキシカルボニル基、9-アンスリルメチルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基又はp-ニトロベンジルオキシカルボニル基のような、メトキシ又はニトロで置

換されてもよいC。-C<sub>60</sub>。アラルキルオキシカルボニル基であり得、好適には、ホルミル基；C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>。アルカノイル基；トリフルオロアセチル基若しくはメトキシアセチル基；ベンゾイル基、 $\alpha$ -ナフトイル基、 $\beta$ -ナフトイル基、アニソイル基若しくはニトロベンゾイル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基若しくは2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル基若しくはアリルオキシカルボニル基；フタロイル基；ベンジル基；又は、ベンジルオキシカルボニル基若しくはニトロベンジルオキシカルボニル基であり、更に好適には、ホルミル基、アセチル基、ベンゾイル基、4-アニソイル基、4-ニトロベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、フタロイル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基又は

-ニトロベンジルオキシカルボニル基であり、特に好適にはアセチル基である。

上記に於て、R<sup>3</sup>の定義における「モノC<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルアミノ基」は、前記「C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基」がアミノ基に結合した基であり、例えばシクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロヘプチルアミノ基、ノルボルニルアミノ基又はアダマンチルアミノ基であり得、好適にはシクロペンチルアミノ基又はシクロヘキシルアミノ基であり、更に好適にはシクロヘキシルアミノ基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基」にカルボキシ基が結合した基であり、例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシイソプロピル基、4-カルボキシブチル基又は2-カルボキシ-*n*-ブチル基であり得、好適にはカルボキシメチル基又は2-カルボキシエチル基であり、更に好適にはカルボキシメチル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルカノイル基」は、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基又はイソブチリル基のような炭

素数2乃至5個の直鎖又は分枝鎖のアルカノイル基であり得、好適にはアセチル基である。

上記に於て、置換基群Aの定義における「C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル基」は、前記「C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基」にカルボニル基が結合した基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s-ブトキシカルボニル基又はt-ブトキシカルボニル基であり得、好適にはメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基であり、特に好適にはメトキシカルボニル基である。

上記に於て、R<sup>3</sup>及びR<sup>6</sup>の定義における「下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいC<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>アリール基」は、当該置換基を有してもよい炭素数6乃至14個の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基、プロモフェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、エチルフェニル基、クメニル基、ブチルフェニル基、t-ブチルフェニル基、ヘキシルフェニル基、フルオロメチルフェニル基、ジフルオロメチルフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロエチルフェニル基、2,2-ジフルオロエチルフェニル基、2,2,2-トリフルオロエチルフェニル基、5-フルオロペンチルフェニル基、メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基、エトキシフェニル基、プロポキシフェニル基、ブトキシフェニル基、2-エチルブトキシフェニル基、メトキシメチルフェニル基、メトキシエチルフェニル基、t-ブトキシブチルフェニル基、メチルチオフェニル基、エチルチオフェニル基、プロピルチオフェニル基、ブチルチオフェニル基、ビフェニリル基、フルオロビフェニリル基、メチルビフェニリル基、ナフチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メルカプトフェニル基、アミノフェニル基、ジアミノフェニル基、ブトキシアミノフェニル基、カルボキシフェニル基、カルボキシメチルフェニル基、ホルミルフェニル基、アセチルフェニル基、メトキシカルボニルフェニル基、カルバモイルフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、インデニル基、



フルオロインデニル基、クロロインデニル基、メチルインデニル基、トリフルオロメチルインデニル基、メトキシインデニル基、メトキシメチルインデニル基、ブチルチオインデニル基、フェニルインデニル基、ヒドロキシインデニル基、メルカプトインデニル基、アミノインデニル基、アセチルインデニル基、シアノインデニル基、ニトロインデニル基、ナフチル基、フルオロナフチル基、ジフルオロナフチル基、クロロナフチル基、ジクロロナフチル基、メチルナフチル基、ジメチルナフチル基、エチルナフチル基、ブチルナフチル基、トリフルオロナフチル基、メトキシナフチル基、エトキシナフチル基、ブトキシナフチル基、ヒドロキシナフチル基、メルカプトナフチル基、アミノナフチル基、アセチルナフチル基、シアノナフチル基、ニトロナフチル基、フェナンスレニル基、ヨードフェナンスレニル基、ヘキシルフェナンスレニル基、ブトキシブチルフェナンスレニル基、アミノフェナンスレニル基、ブチルフェナンスレニル基、 $\alpha$ -ブトキシブチルフェナンスレニル基、カルバモイルフェナンスレニル基、ニトロフェナンスレニル基、アントラセニル基、ヨードアントラセニル基、ヘキシルアントラセニル基、フルオロヘキシルアントラセニル基、カルボキシアントラセニル基、ブトキシカルボニルアントラセニル基、シアノアントラセニル基又はニトロアントラセニル基であり得、 $R^3$  のアリール基は、好適には、ハロゲン、 $C_1$ - $C_4$  アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1$ - $C_4$  アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい、フェニル基又はナフチル基であり、更に好適には弗素、塩素、 $C_1$ - $C_4$  アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1$ - $C_4$  アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル

、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基であり、より更に好適には、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、メトキシフェニル基、シアノフェニル基又はニトロフェニル基であり、特に好適には、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、p-トリル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基であり、極めて好適には、フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基又は3, 4-ジクロロフェニル基であり、最も好適にはフェニル基又は2, 4-ジフルオロフェニル基である。又、R<sup>6</sup> のアリール基は、好適には、弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基であり、更に好適には、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、p-トリル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基であり、特に好適にはフェニル基である。

上記に於て、 $R^3$  の定義における「下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい $C_1-C_4$ 。アルキル基」は、該置換基を有してもよい前記「 $C_1-C_4$ 。アリール基」の1乃至3個が、前記「 $C_1-C_4$ 。アルキル基」に結合した基であり、例えば、ベンジル基、フルオロベンジル基、ジフルオロベンジル基、トリフルオロベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、トリクロロベンジル基、プロモベンジル基、メチルベンジル基、ジメチルベンジル基、トリメチルベンジル基、エチルベンジル基、フルオロメチルベンジル基、ジフルオロメチルベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、フルオロエチルベンジル基、ジフルオロエチルベンジル基、トリフルオロエチルベンジル基、メトキシベンジル基、エトキシベンジル基、メトキシメチルベンジル基、エトキシメチルベンジル基、メチルチオベンジル基、エチルチオベンジル基、フェニルベンジル基、フルオロフェニルベンジル基、ヒドロキシベンジル基、メルカプトベンジル基、アミノベンジル基、セーフトキシカルボニルアミノベンジル基、カルボキシベンジル基、カルボキシメチルベンジル基、ホルミルベンジル基、アセチルベンジル基、メトキシカルボニルベンジル基、カルバモイルベンジル基、シアノベンジル基、ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、ジメトキシトリチル基、ナフチルメチル基、フルオロナフチルメチル基、ジフルオロナフチルメチル基、クロロナフチルメチル基、ジクロロナフチルメチル基、メチルナフチルメチル基、ジメチルナフチルメチル基、エチルナフチルメチル基、インデニルメチル基、メチルインデニルメチル基、メトキシインデニルメチル基、フェナンスレニルメチル基、プロモフェナンスレニルメチル基、ブチルフェナンスレニルメチル基、トリフルオロヘキシルフェナンスレニルメチル基、ブトキシフェナンスレニルメチル基、アントラセニルメチル基、ヨードアントラセニルメチル基、ブチルチオアントラセニルメチル基、フェニルアントラセニルメチル基、アミノアントラセニルメチル基、フェネチル基、フルオロフェネチル基、ジフルオロフェネチル基、クロロフェネチル基、ジクロロフェネチル基、メチルフェネチル基、トリメチルフェネチル基、トリフルオロメチルフェネチル基、メトキシメチルフェネチル基、メトキシエチルフェネチル基、メチルチオ

フェネチル基、フェニルフェネチル基、メトキシフェニルフェネチル基、ヒドロキシフェネチル基、メルカプトフェネチル基、アミノフェネチル基、セーフトキシカルボニルアミノフェネチル基、カルボキシフェネチル基、カルボキシメチルフェネチル基、ホルミルフェネチル基、アセチルフェネチル基、メトキシカルボニルフェネチル基、カルバモイルフェネチル基、シアノフェネチル基、ニトロフェネチル基、ナフチルエチル基、フルオロナフチルエチル基、クロロナフチルエチル基、ブチルチオナフチルエチル基、メトキシフェニルナフチルエチル基、ベンジルアミノナフチルエチル基、フェニルプロピル基、フルオロフェニルプロピル基、クロロフェニルプロピル基、ジクロロフェニルプロピル基、メチルフェニルプロピル基、ジメチルフェニルプロピル基、トリメチルフェニルプロピル基、トリフルオロメチルフェニルプロピル基、メトキシフェニルプロピル基、ジメトキシフェニルプロピル基、ブトキシフェニルプロピル基、ブトキシブチルフェニルプロピル基、シアノフェニルプロピル基、ニトロフェニルプロピル基、ナフチルプロピル基、ヨードナフチルプロピル基、ヘキシルナフチルプロピル基、ブromoヘキシルナフチルプロピル基、メトキシナフチルプロピル基、ヘキシルオキシナフチルプロピル基、メルカプトナフチルプロピル基、アセチルナフチルプロピル基、フェニルブチル基、フルオロフェニルブチル基、ジフルオロフェニルブチル基、クロロフェニルブチル基、ジクロロフェニルブチル基、トリメチルフェニルブチル基、ナフチルブチル基、トリフルオロメチルナフチルブチル基、ブチリルナフチルブチル基、フェニルナフチルブチル基、ベンゾイルアミノナフチルブチル基、ブトキシカルボニルナフチルブチル基、インデニルペンチル基、フルオロインデニルペンチル基、メチルインデニルペンチル基、アントラセニルヘキシル基、ヘキシルアントラセニルヘキシル基、カルバモイルアントラセニルヘキシル基又はニトロアントラセニルヘキシル基であり得、好適には、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシ

シフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい、ベンジル基又はフェネチル基であり、更に好適には弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいベンジル基であり、より更に好適には、ベンジル基、フルオロベンジル基、クロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジクロロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、メチルベンジル基、ジメチルベンジル基、トリメチルベンジル基、メトキシベンジル基、シアノベンジル基又はニトロベンジル基であり、特に好適にはベンジル基である。

上記に於て、R<sup>3</sup>の定義における「下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいモノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アリールアミノ基」は、前記「下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アリール基」がアミノ基に結合した基であり、例えばフェニルアミノ基、フルオロフェニルアミノ基、ジフルオロフェニルアミノ基、クロロフェニルアミノ基、ジクロロフェニルアミノ基、プロモフェニルアミノ基、トリルアミノ基、キシリルアミノ基、メシチルアミノ基、エチルフェニルアミノ基、クメニルアミノ基、ブチルフェニルアミノ基、セーブチルフェニルアミノ基、ヘキシルフェニルアミノ基、フルオロメチルフェニルアミノ基、ジフルオロメチルフェニルアミノ基、トリフルオロメチルフェニルアミノ基、2-フルオロエチルフェニルアミノ基、2, 2-ジフルオロエチルフェニルアミノ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルフェニルアミノ基、5-フルオロペンチルフェニルアミノ基、メトキシフェニルアミノ基、ジメトキシフェニルアミノ基、エトキシフェニルアミノ基、プロポキシフェニルアミノ基、ブトキシフェニルアミノ基、2-

エチルブトキシフェニルアミノ基、メトキシメチルフェニルアミノ基、メトキシエチルフェニルアミノ基、セーブトキシブチルフェニルアミノ基、メチルチオフェニルアミノ基、エチルチオフェニルアミノ基、プロピルチオフェニルアミノ基、ブチルチオフェニルアミノ基、ピフェニルアミノ基、フルオロピフェニルアミノ基、メチルピフェニルアミノ基、ナフチルフェニルアミノ基、ヒドロキシフェニルアミノ基、メルカプトフェニルアミノ基、アミノフェニルアミノ基、ジアミノフェニルアミノ基、ブトキシアミノフェニルアミノ基、カルボキシフェニルアミノ基、カルボキシメチルフェニルアミノ基、ホルミルフェニルアミノ基、アセチルフェニルアミノ基、メトキシカルボニルフェニルアミノ基、カルバモイルフェニルアミノ基、シアノフェニルアミノ基、ニトロフェニルアミノ基、インデニルアミノ基、フルオロインデニルアミノ基、クロロインデニルアミノ基、メチルインデニルアミノ基、トリフルオロメチルインデニルアミノ基、メトキシインデニルアミノ基、メトキシメチルインデニルアミノ基、ブチルチオインデニルアミノ基、フェニルインデニルアミノ基、ヒドロキシインデニルアミノ基、メルカプトインデニルアミノ基、アミノインデニルアミノ基、アセチルインデニルアミノ基、シアノインデニルアミノ基、ニトロインデニルアミノ基、ナフチルアミノ基、フルオロナフチルアミノ基、ジフルオロナフチルアミノ基、クロロナフチルアミノ基、ジクロロナフチルアミノ基、メチルナフチルアミノ基、ジメチルナフチルアミノ基、エチルナフチルアミノ基、ブチルナフチルアミノ基、トリフルオロナフチルアミノ基、メトキシナフチルアミノ基、エトキシナフチルアミノ基、ブトキシナフチルアミノ基、ヒドロキシナフチルアミノ基、メルカプトナフチルアミノ基、アミノナフチルアミノ基、アセチルナフチルアミノ基、シアノナフチルアミノ基、ニトロナフチルアミノ基、フェナンスレニルアミノ基、ヨードフェナンスレニルアミノ基、ヘキシルフェナンスレニルアミノ基、ブトキシブチルフェナンスレニルアミノ基、アミノフェナンスレニルアミノ基、ブチルフェナンスレニルアミノ基、セーブトキシブチルフェナンスレニルアミノ基、カルバモイルフェナンスレニルアミノ基、ニトロフェナンスレニルアミノ基、アントラセニルアミノ基、ヨードアントラセニルアミノ基、ヘキシルアントラセニルアミ

ノ基、フルオロヘキシルアントラセニルアミノ基、カルボキシアントラセニルアミノ基、ブトキシカルボニルアントラセニルアミノ基、シアノアントラセニルアミノ基又はニトロアントラセニルアミノ基であり得、好適には、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい、フェニルアミノ基又は2-ナフチルアミノ基であり、更に好適には弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニルアミノ基であり、より更に好適には、フェニルアミノ基、フルオロフェニルアミノ基、クロロフェニルアミノ基、ジフルオロフェニルアミノ基、ジクロロフェニルアミノ基、トリフルオロメチルフェニルアミノ基、トリルアミノ基、キシリルアミノ基、メシチルアミノ基、メトキシフェニルアミノ基、シアノフェニルアミノ基又はニトロフェニルアミノ基であり、特に好適には、フェニルアミノ基又は2, 4ジフルオロフェニルアミノ基である。

上記に於て、R<sup>3</sup>の定義における「下記置換基群Aより選択される一個の置換基を有してもよく、ベンゼン環に融合してもよい、5員乃至6員環の芳香複素環基（当該複素環は1乃至2個の酸素、窒素若しくは硫黄原子を含む）」は、例えば、ピロリル基、フルオロピロリル基、クロロピロリル基、メチルピロリル基、メトキシピロリル基、アミノピロリル基、メトキシカルボニルピロリル基、イミ

ダゾリル基、フルオロイミダゾリル基、クロロイミダゾリル基、プロモイミダゾリル基、ヨードイミダゾリル基、ピラゾリル基、メチルピラゾリル基、エチルピラゾリル基、プロピルピラゾリル基、ブチルピラゾリル基、ブトキシブチルピラゾリル基、オキサゾリル基、フルオロオキサゾリル基、クロロオキサゾリル基、フェニルオキサゾリル基、メトキシフェニルオキサゾリル基、イソキサゾリル基、クロロイソキサゾリル基、ヘキシルイソキサゾリル基、フェニルイソキサゾリル基、メトキシフェニルイソキサゾリル基、ヒドロキシイソキサゾリル基、メルカプトイソキサゾリル基、チアゾリル基、プロモヘキシルチアゾリル基、ヘキシルオキシチアゾリル基、ブトキシブチルチアゾリル基、ブチルチオチアゾリル基、フェニルチアゾリル基、イソチアゾリル基、ヒドロキシイソチアゾリル基、メルカプトイソチアゾリル基、アミノイソチアゾリル基、ベンジルアミノイソチアゾリル基、ビリジル基、フルオロビリジル基、クロロビリジル基、メチルビリジル基、エチルビリジル基、トリフルオロメチルビリジル基、メトキシビリジル基、エトキシビリジル基、メトキシメチルビリジル基、メトキシエチルビリジル基、メチルチオビリジル基、エチルチオビリジル基、フェニルビリジル基、メトキシフェニルビリジル基、ヒドロキシビリジル基、メルカプトビリジル基、アミノビリジル基、ブトキシカルボニルアミノビリジル基、カルボキシビリジル基、カルボキシメチルビリジル基、ホルミルビリジル基、アセチルビリジル基、メトキシカルボニルビリジル基、シアノビリジル基、ニトロビリジル基、ピラジニル基、フルオロピラジニル基、クロロピラジニル基、メチルピラジニル基、エチルピラジニル基、トリフルオロメチルピラジニル基、メトキシピラジニル基、エトキシピラジニル基、メトキシメチルピラジニル基、メトキシエチルピラジニル基、メチルチオピラジニル基、エチルチオピラジニル基、フェニルピラジニル基、トリルピラジニル基、ヒドロキシピラジニル基、メルカプトピラジニル基、アミノピラジニル基、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノピラジニル基、カルボキシピラジニル基、カルボキシメチルピラジニル基、ホルミルピラジニル基、アセチルピラジニル基、メトキシカルボニルピラジニル基、カルバモイルピラジニル基、シアノピラジニル基、ニトロピラジニル基、ピリミジニル基、プロモピリミジニル基



、ヘキシルビリミジニル基、プロモヘキシルビリミジニル基、ヘキシルオキシビリミジニル基、ビリダジニル基、ブトキシブチルビリダジニル基、ブチルチオビリダジニル基、メトキシフェニルビリダジニル基、ヒドロキシビリダジニル基、インドリル基、フルオロインドリル基、クロロインドリル基、メチルインドリル基、エチルインドリル基、トリフルオロメチルインドリル基、メトキシインドリル基、メトキシメチルインドリル基、メチルチオインドリル基、フェニルインドリル基、ヒドロキシインドリル基、アミノインドリル基、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアミノインドリル基、カルボキシインドリル基、カルボキシメチルインドリル基、ホルミルインドリル基、アセチルインドリル基、メトキシカルボニルインドリル基、カルバモイルインドリル基、シアノインドリル基、ニトロインドリル基、キノリル基、フルオロキノリル基、クロロキノリル基、メチルキノリル基、エチルキノリル基、トリフルオロメチルキノリル基、メトキシキノリル基、エトキシキノリル基、メトキシメチルキノリル基、メトキシエチルキノリル基、メチルチオキノリル基、フェニルキノリル基、ヒドロキシキノリル基、メルカプトキノリル基、アミノキノリル基、ベンジルアミノキノリル基、カルボキシキノリル基、カルボキシメチルキノリル基、ホルミルキノリル基、アセチルキノリル基、メトキシカルボニルキノリル基、カルバモイルキノリル基、シアノキノリル基、ニトロキノリル基、インダゾリル基、プロモインダゾリル基、ヨードインダゾリル基、ヘキシルインダゾリル基、キノキサリニル基、プロモベンチルキノキサリニル基、ヘキシルオキシキノキサリニル基、ブトキシブチルキノキサリニル基、ブチルチオキノキサリニル基、キナゾリニル基、フェニルキナゾリニル基、メトキシフェニルキナゾリニル基、ヒドロキシキナゾリニル基、アミノキナゾリニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイルアミノベンゾオキサゾリル基、カルボキシベンゾオキサゾリル基、カルボキシブチルベンゾオキサゾリル基、ブチルベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソキサゾリル基、フルオロベンゾイソキサゾリル基、クロロベンゾイソキサゾリル基、メチルベンゾイソキサゾリル基、フェニルベンゾイソキサゾリル基、フリル基、フルオロフリル基、クロロフリル基、メチルフリル基、エチルフリル基、トリフルオロメチルフリル基、メトキシフリル基、

エトキシフリル基、メトキシメチルフリル基、エトキシメチルフリル基、メチルチオフリル基、エチルチオフリル基、フェニルフリル基、ヒドロキシフリル基、メルカプトフリル基、アミノフリル基、アセチルアミノフリル基、カルボキシフリル基、カルボキシメチルフリル基、アセチルフリル基、メトキシカルボニルフリル基、カルバモイルフリル基、シアノフリル基、ニトロフリル基、ベンゾフラニル基、ヘキシルベンゾフラニル基、プロモヘキシルベンゾフラニル基、アミノベンゾフラニル基、カルボキシブチルベンゾフラニル基、ブチルベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ヘキシルオキシイソベンゾフラニル基、ブトキシブチルイソベンゾフラニル基、トリルイソベンゾフラニル基、ベンジルアミノイソベンゾフラニル基、ブトキシカルボニルイソベンゾフラニル基、チエニル基、フルオロチエニル基、クロロチエニル基、メチルチエニル基、エチルチエニル基、トリフルオロメチルチエニル基、メトキシチエニル基、エトキシチエニル基、メトキシメチルチエニル基、エトキシメチルチエニル基、メチルチオチエニル基、エチルチオチエニル基、フェニルチエニル基、ヒドロキシチエニル基、メルカプトチエニル基、アミノチエニル基、アセチルアミノチエニル基、カルボキシチエニル基、カルボキシメチルチエニル基、ホルミルチエニル基、アセチルチエニル基、メトキシカルボニルチエニル基、カルバモイルチエニル基、シアノチエニル基、ニトロチエニル基、ベンゾチエニル基、フルオロベンゾチエニル基、クロロベンゾチエニル基、メチルベンゾチエニル基又はエチルベンゾチエニル基であり得、好適には、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より選択される一個の置換基を有してもよい、ピロリル基、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、フリル基

## 21

又はチエニル基であり、更に好適には、弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より選択される一個の置換基を有してもよいビリジル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基、フリル基又はチエニル基であり、より更に好適には、2-ビリジル基、3-ビリジル基、4-ビリジル基、ピラジニル基、3-メチルピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、5-フルオロ-3-チエニル基、5-クロロ-3-チエニル基、4-メチル-3-チエニル基、5-メチル-3-チエニル基、4-メトキシ-3-チエニル基又は5-メトキシ-3-チエニル基であり、特に好適には、3-ビリジル基、ピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、4-キノリル基、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基であり、極めて好適には、ピラジニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基であり、最も好適には、ピラジニル基、2-チエニル基又は5-メチル-2-チエニル基である。

本発明の化合物(I)又は(II)は、常法に従って酸と処理することにより、それぞれ相当する薬理上許容される塩にすることができる。例えば、化合物(I)又は(II)を溶剤中(例えばエーテル類、エステル類又はアルコール類、特にエーテル類)、相当する酸と室温で5分乃至30分間処理し、析出した結晶を濾取するか又は減圧下で溶剤を留去することにより得ることができる。そのような塩は、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硝酸

塩、過塩素酸塩、硫酸塩又は燐酸塩等の鉍酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩のようなスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩又はマレイン酸塩等カルボン酸塩；或は又はグルタミン酸塩又はアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得、好適には鉍酸塩（特に塩酸塩）である。

本発明の化合物（I）又は（II）或はそれらの薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は再結晶をすることにより、水分を吸収し又は吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、その各々或はそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の化合物（I）又は（II）は、分子内に不斉炭素を有し、各々がR配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の混合物のいずれも本発明に包含される。

本発明の化合物（I）又は（II）或はそれらの薬理上許容される塩に於て、好適な化合物は、その各々の比旋光度が（-）であるものである。

本発明の化合物（I）又は（II）に於て、好適な化合物は、一般式（I）を有するものであり、更に好適には、一般式（I）に於て、 $R^1$  が式  $-CO-R^2$  を有する基であるものか、又は  $R^1$  と  $R^2$  がそれらが結合している窒素原子と共に形成する、一般式（III）を有する基であるものであり、特に好適には、一般式（I）に於て、 $R^1$  と  $R^2$  がそれらが結合している窒素原子と共に形成する、一般式（III）を有する基であるものである。

本発明の化合物（I）又は（II）に於て、好適な化合物は、Xがメチレン基であるものである。

本発明の化合物（I）又は（II）に於て、好適な化合物は、mが2乃至4の整数であるものであり、更に好適には、mが2又は4の整数であるものである。

本発明の化合物（I）又は（II）において、好適な化合物としては、

(1)  $R^2$  が、C、-C、アルキル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基；ハ

ロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいベンジル基；シクロペンチルアミノ基又はシクロヘキシルアミノ基；弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニルアミノ基；或は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より選択される1個の置換基を有してもよい、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インド

リル基、キノリル基、フリル基又はチエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(2)  $R^3$  が、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、1-エチルペンチル基；シクロペンチル基又はシクロヘキシル基；弗素、塩素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基；ベンジル基、フルオロベンジル基、クロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジクロロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、メチルベンジル基、ジメチルベンジル基、トリメチルベンジル基、メトキシベンジル基、シアノベンジル基、ニトロベンジル基；シクロヘキシルアミノ基；フェニルアミノ基、フルオロフェニルアミノ基、クロロフェニルアミノ基、ジフルオロフェニルアミノ基、ジクロロフェニルアミノ基、トリフルオロメチルフェニルアミノ基、トリルアミノ基、キシリルアミノ基、メシチルアミノ基、メトキシフェニルアミノ基、シアノフェニルアミノ基又はニトロフェニルアミノ基；或は、弗素、塩素、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1$ - $C_4$ アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より選択される1個の置換基を有してもよい、ピリジル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基、フリル基又はチエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(3)  $R^3$  が、t-ブチル基、1-エチルペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、メトキシフェニル基、シアノフェニル基、ニトロフェニル基、ベン

ジル基、フェニルアミノ基、2, 4-ジフルオロフェニルアミノ基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、3-メチルピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、5-フルオロ-3-チエニル基、5-クロロ-3-チエニル基、4-メチル-3-チエニル基、5-メチル-3-チエニル基、4-メトキシ-3-チエニル基又は5-メトキシ-3-チエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(4)  $R^3$  が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、p-トリル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-ピリジル基、ピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、4-キノリル基、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(5)  $R^3$  が、フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、ピラジニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(6)  $R^3$  が、フェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、ピラジニル基、2-チエニル基又は5-メチル-2-チエニル基である、一般式 (I) を有する化合物、

(7)  $R^1$  と  $R^2$  が、それらが結合している窒素原子と共に、2, 4-ジオ

キソ-3-チアゾリジル基、5-モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5, 5-ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又はフタルイミジル基である、一般式(I)を有する化合物、

(8) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子と共に、2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-メチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-メチル-5-エチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-エチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5, 5-ジエチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有する化合物、

(9) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子と共に、2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有する化合物、

(10) R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子と共に、5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロピル-2, 4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有する化合物、

(11) R<sup>6</sup>が、弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基である、一般式(II)を有する化合物、

(12) R<sup>6</sup>が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、p-tert



リル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基である、一般式 (I I) を有する化合物、

(13)  $R^6$  が、フェニル基である、一般式 (I I) を有する化合物、

(14) Xがメチレンである化合物、

(15) mが2乃至4の整数である化合物、

(16) mが2である化合物、

(17) mが4である化合物、

を挙げることができ、又、(1) - (13)、(14) 及び (15) - (17) の群から2乃至5を選択し、それらを任意に組み合わせたものも好適であり、例えば、以下の組み合わせを挙げることができる。

(18) (1) 及び (14)、

(19) (3) 及び (15)、

(20) (4)、(14) 及び (15)、

(21) (5)、(14) 及び (17)、

(22) (6)、(14) 及び (17)、

(23) (7) 及び (14)、

(24) (8)、(14) 及び (15)、

(25) (9)、(14) 及び (15)、

(26) (10)、(14) 及び (17)、

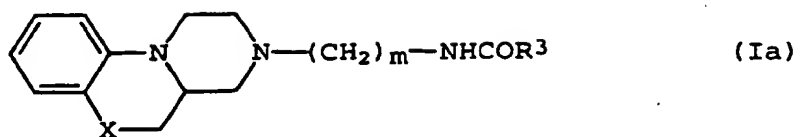
(27) (13)、(14) 及び (17)。

本発明の代表化合物としては、例えば、以下の表に記載する化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

表中の略号は以下の通りである。

A c	:	アセチル
B u °	:	ターシャリーブチル
E t	:	エチル
2 - F u r	:	フリル (2 -)
3 - F u r	:	フリル (3 -)
H e x °	:	シクロヘキシル
2 - I n d	:	インドール-2-イル
M e	:	メチル
P e n t	:	ペンチル
P e n t °	:	シクロペンチル
P h	:	フェニル
P h t m	:	フタルイミジル
P r	:	プロピル
P r °	:	イソプロピル
2 - P y r	:	ピリジル (2 -)
3 - P y r	:	ピリジル (3 -)
4 - P y r	:	ピリジル (4 -)
P y z	:	ピラジニル (2 -)
2 - Q u i n	:	キノリン-2-イル
3 - Q u i n	:	キノリン-3-イル
4 - Q u i n	:	キノリン-4-イル
2 - T h i	:	チエニル (2 -)
3 - T h i	:	チエニル (3 -)
T h i z	:	2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル

【表 1】



化合物番号	R <sup>3</sup>	X	m
1-1	Me	-CH <sub>2</sub> -	4
1-2	Et	-CH <sub>2</sub> -	4
1-3	Pr	-CH <sub>2</sub> -	4
1-4	Bu <sup>+</sup>	-CH <sub>2</sub> -	2
1-5	Bu <sup>+</sup>	-CH <sub>2</sub> -	3
1-6	Bu <sup>+</sup>	-CH <sub>2</sub> -	4
1-7	Bu <sup>+</sup>	-O-	2
1-8	Bu <sup>+</sup>	-O-	3
1-9	Bu <sup>+</sup>	-O-	4
1-10	1-Et-Pent	-CH <sub>2</sub> -	2
1-11	1-Et-Pent	-CH <sub>2</sub> -	4
1-12	1-Et-Pent	-O-	2
1-13	1-Et-Pent	-O-	4
1-14	2-Et-Pent	-CH <sub>2</sub> -	2
1-15	2-Et-Pent	-CH <sub>2</sub> -	4
1-16	Pent <sup>o</sup>	-CH <sub>2</sub> -	2
1-17	Pent <sup>o</sup>	-CH <sub>2</sub> -	4
1-18	Hex <sup>o</sup>	-CH <sub>2</sub> -	2
1-19	Hex <sup>o</sup>	-CH <sub>2</sub> -	3
1-20	Hex <sup>o</sup>	-CH <sub>2</sub> -	4

1-21	Hex <sup>o</sup>	-O-	2
1-22	Hex <sup>o</sup>	-O-	4
1-23	Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-24	Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-25	Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-26	Ph	-CH <sub>2</sub> -	5
1-27	Ph	-CH <sub>2</sub> -	6
1-28	Ph	-O-	2
1-29	Ph	-O-	3
1-30	Ph	-O-	4
1-31	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-32	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-33	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-34	2-F-Ph	-O-	2
1-35	2-F-Ph	-O-	3
1-36	2-F-Ph	-O-	4
1-37	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-38	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-39	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-40	3-F-Ph	-O-	2
1-41	3-F-Ph	-O-	4
1-42	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-43	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-44	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-45	4-F-Ph	-O-	2
1-46	4-F-Ph	-O-	3
1-47	4-F-Ph	-O-	4
1-48	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2

## 31

1-49	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-50	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-51	2,3-diF-Ph	-O-	2
1-52	2,3-diF-Ph	-O-	4
1-53	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-54	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-55	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-56	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	5
1-57	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	6
1-58	2,4-diF-Ph	-O-	2
1-59	2,4-diF-Ph	-O-	3
1-60	2,4-diF-Ph	-O-	4
1-61	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-62	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-63	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-64	2,5-diF-Ph	-O-	2
1-65	2,5-diF-Ph	-O-	4
1-66	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-67	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-68	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-69	2,6-diF-Ph	-O-	2
1-70	2,6-diF-Ph	-O-	4
1-71	3,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-72	3,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-73	3,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-74	3,4-diF-Ph	-O-	2
1-75	3,4-diF-Ph	-O-	4
1-76	3,4-diF-Ph	-O-	5

## 32

1-77	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-78	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-79	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-80	3,5-diF-Ph	-O-	2
1-81	3,5-diF-Ph	-O-	4
1-82	2,3-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-83	2,3-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-84	2,4-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-85	2,4-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-86	2,5-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-87	2,5-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-88	2,6-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-89	2,6-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-90	3,4-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-91	3,4-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-92	3,4-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-93	3,4-diCl-Ph	-O-	2
1-94	3,4-diCl-Ph	-O-	4
1-95	3,5-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-96	3,5-diCl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-97	2-F-3-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-98	2-F-4-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-99	2-F-5-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-100	2-F-6-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-101	3-F-2-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-102	3-F-4-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-103	3-F-5-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-104	5-F-3-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4

## 3.3

1-105	2-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-106	2-Me-Ph	-O-	4
1-107	3-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-108	3-Me-Ph	-O-	4
1-109	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-110	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-111	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-112	4-Me-Ph	-O-	2
1-113	4-Me-Ph	-O-	4
1-114	2-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-115	2-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-116	2-CF <sub>3</sub> -Ph	-O-	4
1-117	3-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-118	3-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-119	3-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-120	3-CF <sub>3</sub> -Ph	-O-	2
1-121	3-CF <sub>3</sub> -Ph	-O-	4
1-122	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-123	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-124	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-125	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-O-	2
1-126	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-O-	4
1-127	2,3-diCF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-128	3,4-diCF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-129	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-130	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-131	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-132	2-MeO-Ph	-O-	2

## 34

1-133	2-MeO-Ph	-O-	4
1-134	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-135	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-136	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-137	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-138	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-139	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-140	4-MeO-Ph	-O-	2
1-141	4-MeO-Ph	-O-	4
1-142	4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-143	4-MeOCH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-144	4-MeS-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-145	4-Biphenyl	-CH <sub>2</sub> -	2
1-146	4-Biphenyl	-CH <sub>2</sub> -	3
1-147	4-Biphenyl	-CH <sub>2</sub> -	4
1-148	4-Biphenyl	-O-	2
1-149	4-Biphenyl	-O-	4
1-150	4-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-151	4-SH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-152	4-NH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-153	4-NHAc-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-154	4-COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-155	4-CH <sub>2</sub> COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-156	2-Ac-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-157	4-MeOCO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-158	3-NH <sub>2</sub> CO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-159	2-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-160	2-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4



## 35

1-161	3-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-162	3-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-163	4-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-164	4-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-165	4-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-166	4-CN-Ph	-O-	2
1-167	4-CN-Ph	-O-	4
1-168	2-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-169	2-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-170	3-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-171	3-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-172	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
1-173	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
1-174	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
1-175	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-O-	2
1-176	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-O-	4
1-177	Pent <sup>o</sup> -amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-178	Pent <sup>o</sup> -amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-179	Hex <sup>o</sup> -amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-180	Hex <sup>o</sup> -amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-181	Hex <sup>o</sup> -amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-182	Hex <sup>o</sup> -amino	-O-	2
1-183	Hex <sup>o</sup> -amino	-O-	4
1-184	Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-185	Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-186	Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-187	Ph-amino	-O-	2
1-188	Ph-amino	-O-	4

## 36

1-189	2-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-190	2-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-191	3-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-192	3-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-193	3-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-194	4-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-195	4-F-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-196	2-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-197	2-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-198	3-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-199	3-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-200	4-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-201	4-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-202	4-Cl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-203	2,3-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-204	2,3-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-205	2,3-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-206	2,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-207	2,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-208	2,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-209	2,4-diF-Ph-amino	-O-	2
1-210	2,4-diF-Ph-amino	-O-	4
1-211	3,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-212	3,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-213	3,4-diF-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-214	2,3-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-215	2,3-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-216	2,3-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4

## 37

1-217	2,4-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-218	2,4-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-219	2,4-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-220	2,5-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-221	2,5-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	3
1-222	2,5-diCl-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-223	2-Me-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-224	3-Me-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-225	3-Me-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-226	4-Me-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-227	2-MeO-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	2
1-228	2-MeO-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-229	3-MeO-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-230	4-MeO-Ph-amino	-CH <sub>2</sub> -	4
1-231	1-Me-2-Ind	-CH <sub>2</sub> -	2
1-232	1-Me-2-Ind	-CH <sub>2</sub> -	3
1-233	1-Me-2-Ind	-CH <sub>2</sub> -	4
1-234	1-Me-2-Ind	-O-	2
1-235	1-Me-2-Ind	-O-	4
1-236	2-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	2
1-237	2-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	3
1-238	2-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	4
1-239	3-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	2
1-240	3-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	3
1-241	3-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	4
1-242	3-Pyr	-O-	2
1-243	3-Pyr	-O-	4
1-244	4-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	2

1-245	4-Pyr	-CH <sub>2</sub> -	4
1-246	Pyz	-CH <sub>2</sub> -	2
1-247	Pyz	-CH <sub>2</sub> -	3
1-248	Pyz	-CH <sub>2</sub> -	4
1-249	Pyz	-O-	2
1-250	Pyz	-O-	4
1-251	2-Quin	-CH <sub>2</sub> -	2
1-252	2-Quin	-CH <sub>2</sub> -	4
1-253	3-Quin	-CH <sub>2</sub> -	2
1-254	3-Quin	-CH <sub>2</sub> -	4
1-255	4-Quin	-CH <sub>2</sub> -	2
1-256	4-Quin	-CH <sub>2</sub> -	3
1-257	4-Quin	-CH <sub>2</sub> -	4
1-258	4-Quin	-O-	2
1-259	4-Quin	-O-	4
1-260	2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-261	2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	3
1-262	2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-263	2-Fur	-O-	2
1-264	2-Fur	-O-	4
1-265	3-F-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-266	3-F-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-267	5-F-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-268	5-F-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-269	5-Me-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-270	5-Me-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-271	5-MeO-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-272	5-MeO-2-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4

1-273	3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-274	3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-275	3-F-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-276	3-F-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-277	5-F-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-278	5-F-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-279	5-Me-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-280	5-Me-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-281	5-MeO-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	2
1-282	5-MeO-3-Fur	-CH <sub>2</sub> -	4
1-283	2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-284	2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-285	2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-286	2-Thi	-O-	2
1-287	2-Thi	-O-	4
1-288	3-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-289	3-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-290	3-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-291	5-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-292	5-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-293	5-F-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-294	3-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-295	3-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-296	3-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-297	5-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-298	5-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-299	5-Cl-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-300	5-Cl-2-Thi	-O-	2

## 40

1-301	5-Cl-2-Thi	-O-	4
1-302	3-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-303	3-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-304	3-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-305	3-Me-2-Thi	-O-	2
1-306	3-Me-2-Thi	-O-	4
1-307	5-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-308	5-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-309	5-Me-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-310	5-Me-2-Thi	-O-	2
1-311	5-Me-2-Thi	-O-	4
1-312	3-CF <sub>3</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-313	3-CF <sub>3</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-314	3-CF <sub>3</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-315	3-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-316	3-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-317	3-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-318	3-MeO-2-Thi	-O-	2
1-319	3-MeO-2-Thi	-O-	4
1-320	5-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-321	5-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-322	5-MeO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-323	5-MeO-2-Thi	-O-	2
1-324	5-MeO-2-Thi	-O-	4
1-325	5-MeOCH <sub>2</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-326	5-MeOCH <sub>2</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-327	5-MeOCH <sub>2</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-328	3-MeS-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2

## 4 1

1-329	3-Ph-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-330	3-Ph-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-331	5-Ph-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-332	3-OH-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-333	3-SH-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-334	5-NH <sub>2</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-335	3-AcNH-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-336	3-COOH-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-337	3-CH <sub>2</sub> COOH-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-338	3-Ac-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-339	3-MeOCO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-340	5-NH <sub>2</sub> CO-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-341	5-CN-2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-342	5-NO <sub>2</sub> -2-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-343	3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-344	3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-345	3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-346	3-Thi	-O-	2
1-347	3-Thi	-O-	4
1-348	4-F-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-349	4-F-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-350	4-F-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-351	2-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-352	2-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-353	2-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-354	4-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-355	4-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-356	4-Cl-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4

## 42

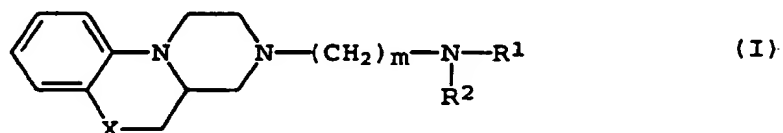
1-357	4-Me-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-358	4-Me-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-359	4-Me-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-360	2-CF <sub>3</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-361	4-CF <sub>3</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-362	4-CF <sub>3</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-363	4-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-364	4-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-365	4-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-366	4-MeO-3-Thi	-O-	2
1-367	4-MeO-3-Thi	-O-	4
1-368	5-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-369	5-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	3
1-370	5-MeO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-371	2-MeOCH <sub>2</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-372	4-MeOCH <sub>2</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-373	4-MeOCH <sub>2</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-374	2-MeS-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-375	4-MeS-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-376	4-MeS-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-377	2-Ph-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-378	4-Ph-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-379	4-Ph-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-380	2-OH-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-381	4-SH-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	2
1-382	4-NH <sub>2</sub> -3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-383	4-AcNH-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-384	4-COOH-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4



43

1-385	5-CH <sub>2</sub> COOH-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-386	4-Ac-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-387	4-MeOCO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4
1-388	4-NH <sub>2</sub> CO-3-Thi	-CH <sub>2</sub> -	4

【表2】



化合物番号	-N R <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	X	m
2-1	Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-2	Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-3	Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-4	Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-5	Thiz	-CH <sub>2</sub> -	6
2-6	Thiz	-O-	2
2-7	Thiz	-O-	3
2-8	Thiz	-O-	4
2-9	Thiz	-O-	5
2-10	Thiz	-O-	6
2-11	5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-12	5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-13	5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-14	5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-15	5-Me-Thiz	-O-	2

## 4 4

2-16	5-Me-Thiz	-O-	4
2-17	5-Me-Thiz	-O-	5
2-18	5-Et-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-19	5-Et-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-20	5-Et-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-21	5-Et-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-22	5-Et-Thiz	-O-	2
2-23	5-Et-Thiz	-O-	4
2-24	5-Et-Thiz	-O-	5
2-25	5,5-diMe-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-26	5,5-diMe-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-27	5,5-diMe-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-28	5,5-diMe-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-29	5,5-diMe-Thiz	-O-	2
2-30	5,5-diMe-Thiz	-O-	4
2-31	5,5-diMe-Thiz	-O-	5
2-32	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-33	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-34	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-35	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-36	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-O-	2
2-37	5-Pr <sup>1</sup> -Thiz	-O-	4
2-38	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-39	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-40	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-41	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-42	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-O-	2
2-43	5-Bu <sup>1</sup> -Thiz	-O-	4

## 45

2-44	Phtm	-CH <sub>2</sub> -	2
2-45	Phtm	-CH <sub>2</sub> -	3
2-46	Phtm	-CH <sub>2</sub> -	4
2-47	Phtm	-CH <sub>2</sub> -	5
2-48	Phtm	-CH <sub>2</sub> -	6
2-49	Phtm	-O-	2
2-50	Phtm	-O-	3
2-51	Phtm	-O-	4
2-52	Phtm	-O-	5
2-53	Phtm	-O-	6
2-54	5-Et-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-55	5-Et-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-56	5-Et-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-57	5-Et-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-58	5-Et-5-Me-Thiz	-O-	2
2-59	5-Et-5-Me-Thiz	-O-	3
2-60	5-Et-5-Me-Thiz	-O-	4
2-61	5-Me-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-62	5-Me-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-63	5-Me-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-64	5-Me-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-65	5-Me-5-Pr-Thiz	-O-	2
2-66	5-Me-5-Pr-Thiz	-O-	3
2-67	5-Me-5-Pr-Thiz	-O-	4
2-68	5-Bu-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-69	5-Bu-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-70	5-Bu-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-71	5-Bu-5-Me-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5

## 46

2-72	5-Bu-5-Me-Thiz	-O-	2
2-73	5-Bu-5-Me-Thiz	-O-	3
2-74	5-Bu-5-Me-Thiz	-O-	4
2-75	5,5-diEt-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-76	5,5-diEt-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-77	5,5-diEt-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-78	5,5-diEt-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-79	5,5-diEt-Thiz	-O-	2
2-80	5,5-diEt-Thiz	-O-	3
2-81	5,5-diEt-Thiz	-O-	4
2-82	5-Et-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-83	5-Et-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-84	5-Et-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-85	5-Et-5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-86	5-Et-5-Pr-Thiz	-O-	2
2-87	5-Et-5-Pr-Thiz	-O-	3
2-88	5-Et-5-Pr-Thiz	-O-	4
2-89	5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-90	5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-91	5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-92	5-Pr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-93	5-Pr-Thiz	-O-	2
2-94	5-Pr-Thiz	-O-	3
2-95	5-Pr-Thiz	-O-	4
2-96	5,5-diPr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-97	5,5-diPr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-98	5,5-diPr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-99	5,5-diPr-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5

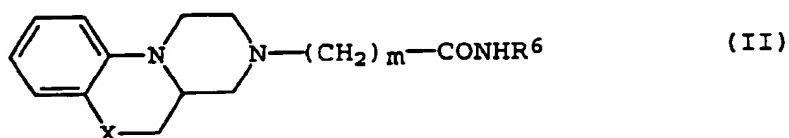
## 47

2-100	5,5-diPr-Thiz	-O-	2
2-101	5,5-diPr-Thiz	-O-	3
2-102	5,5-diPr-Thiz	-O-	4
2-103	5,5-diPr'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-104	5,5-diPr'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-105	5,5-diPr'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-106	5,5-diPr'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-107	5,5-diPr'-Thiz	-O-	2
2-108	5,5-diPr'-Thiz	-O-	3
2-109	5,5-diPr'-Thiz	-O-	4
2-110	5-Bu-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-111	5-Bu-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-112	5-Bu-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-113	5-Bu-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-114	5-Bu-Thiz	-O-	2
2-115	5-Bu-Thiz	-O-	3
2-116	5-Bu-Thiz	-O-	4
2-117	5-Bu'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-118	5-Bu'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-119	5-Bu'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-120	5-Bu'-Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-121	5-Bu'-Thiz	-O-	2
2-122	5-Bu'-Thiz	-O-	4
2-123	5,5-diBu <sup>+</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	2
2-124	5,5-diBu <sup>+</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	3
2-125	5,5-diBu <sup>+</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	4
2-126	5,5-diBu <sup>+</sup> -Thiz	-CH <sub>2</sub> -	5
2-127	5,5-diBu <sup>+</sup> -Thiz	-O-	2

48

2-128	5,5-diBu <sup>*</sup> -Thiz	-O-	3
2-129	5,5-diBu <sup>*</sup> -Thiz	-O-	4

【表3】



化合物番号	R <sup>6</sup>	X	m
3-1	Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-2	Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-3	Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-4	Ph	-CH <sub>2</sub> -	5
3-5	Ph	-CH <sub>2</sub> -	6
3-6	Ph	-O-	2
3-7	Ph	-O-	3
3-8	Ph	-O-	4
3-9	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-10	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-11	2-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-12	2-F-Ph	-O-	2
3-13	2-F-Ph	-O-	4
3-14	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-15	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-16	3-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-17	3-F-Ph	-O-	2

## 49

3-18	3-F-Ph	-O-	4
3-19	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-20	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-21	4-F-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-22	4-F-Ph	-O-	2
3-23	4-F-Ph	-O-	4
3-24	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-25	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-26	2,3-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-27	2,3-diF-Ph	-O-	2
3-28	2,3-diF-Ph	-O-	4
3-29	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-30	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-31	2,4-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-32	2,4-diF-Ph	-O-	2
3-33	2,4-diF-Ph	-O-	4
3-34	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-35	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-36	2,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-37	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-38	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-39	2,6-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-40	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-41	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-42	3,5-diF-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-43	2-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-44	2-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-45	2-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4

3-46	2-Cl-Ph	-O-	2
3-47	2-Cl-Ph	-O-	4
3-48	3-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-49	3-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-50	3-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-51	3-Cl-Ph	-O-	2
3-52	3-Cl-Ph	-O-	4
3-53	4-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-54	4-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-55	4-Cl-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-56	4-Cl-Ph	-O-	2
3-57	4-Cl-Ph	-O-	4
3-58	2-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-59	2-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-60	2-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-61	2-Me-Ph	-O-	2
3-62	2-Me-Ph	-O-	4
3-63	3-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-64	3-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-65	3-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-66	3-Me-Ph	-O-	2
3-67	3-Me-Ph	-O-	4
3-68	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-69	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-70	4-Me-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-71	4-Me-Ph	-O-	2
3-72	4-Me-Ph	-O-	4
3-73	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2



## 51

3-74	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-75	4-CF <sub>3</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-76	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-77	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-78	2-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-79	2-MeO-Ph	-O-	2
3-80	2-MeO-Ph	-O-	4
3-81	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-82	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-83	3-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-84	3-MeO-Ph	-O-	2
3-85	3-MeO-Ph	-O-	4
3-86	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-87	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-88	4-MeO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-89	4-MeO-Ph	-O-	2
3-90	4-MeO-Ph	-O-	4
3-91	2-MeS-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-92	3-MeS-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-93	4-MeS-Ph	-O-	4
3-94	4-Biphenyl	-CH <sub>2</sub> -	2
3-95	4-Biphenyl	-CH <sub>2</sub> -	4
3-96	4-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-97	4-OH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-98	4-OH-Ph	-O-	4
3-99	2-SH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-100	3-SH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-101	4-SH-Ph	-O-	4

## 52

3-102	2-NH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-103	3-NH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-104	4-NH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-105	2-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-106	3-AcNH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-107	4-AcNH-Ph	-O-	4
3-108	2-COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-109	3-COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-110	4-COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-111	4-CH <sub>2</sub> COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-112	4-CH <sub>2</sub> COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-113	4-CH <sub>2</sub> COOH-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-114	4-Ac-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-115	4-Ac-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-116	4-Ac-Ph	-O-	4
3-117	4-MeOCO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-118	4-MeOCO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-119	4-MeOCO-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-120	2-CN-Ph	-O-	2
3-121	2-CN-Ph	-O-	4
3-122	3-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-123	3-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-124	3-CN-Ph	-CH <sub>2</sub> -	4
3-125	3-CN-Ph	-O-	2
3-126	3-CN-Ph	-O-	4
3-127	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	2
3-128	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	3
3-129	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -	4

3-130	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-0-	2
3-131	4-NO <sub>2</sub> -Ph	-0-	4

本発明の一般式 (I) 又は (II) を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体 [式 (Ia)、(I) 及び (II)] に於て、好適な化合物としては、1-6、1-7、1-11、1-13、1-17、1-20、1-23、1-24、1-25、1-28、1-30、1-31、1-33、1-36、1-37、1-39、1-41、1-42、1-44、1-47、1-48、1-50、1-52、1-53、1-55、1-58、1-60、1-61、1-63、1-65、1-66、1-68、1-70、1-71、1-73、1-75、1-77、1-79、1-81、1-82、1-83、1-84、1-85、1-86、1-87、1-88、1-89、1-90、1-91、1-92、1-105、1-107、1-109、1-111、1-114、1-115、1-117、1-118、1-119、1-122、1-124、1-129、1-131、1-136、1-137、1-139、1-141、1-147、1-160、1-162、1-163、1-165、1-169、1-171、1-174、1-178、1-179、1-181、1-184、1-186、1-190、1-193、1-195、1-197、1-199、1-202、1-205、1-206、1-208、1-213、1-216、1-219、1-222、1-231、1-233、1-238、1-239、1-241、1-245、1-246、1-248、1-252、1-254、1-255、1-257、1-260、1-262、1-283、1-285、1-288、1-291、1-293、1-297、1-299、1-302、1-304、1-307、1-309、1-314、1-315、1-317、1-320、1-322、1-343、1-345、1-350、1-356、1-359、1-363、1-365、2-1、2-2、2-3、2-4、2-5、2-25、2-27、2-28、2-32、2-33、2-34、2-35、2-40、2-41、2-44、2-45、2-46、2-47、2-48、3-1、3-2、3-3、3-4、3-11、3-16、3-21、3-45、3-50、3-55、3-

60、3-65、3-70、3-73、3-75、3-78、3-83又は3-88を挙げることができる。

更に好適な化合物としては、1-6、1-11、1-20、1-23、1-24、1-25、1-30、1-33、1-39、1-44、1-50、1-53、1-55、1-63、1-68、1-73、1-79、1-92、1-111、1-119、1-124、1-131、1-139、1-147、1-165、1-174、1-181、1-186、1-208、1-233、1-241、1-248、1-257、1-262、1-283、1-285、1-299、1-302、1-304、1-307、1-309、1-343、1-345、1-365、2-2、2-3、2-4、2-27、2-34、2-46又は3-3を挙げることができる。

特に好適な化合物としては、1-23、1-25、1-50、1-55、1-63、1-92、1-248、1-283、1-285、1-299、1-302、1-309、1-343、1-345、1-365、2-27又は2-34を挙げることができる。

最も好適な化合物としては、

化合物番号1-23 : 3-(2-ベンズアミドエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

化合物番号1-25 : 3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

化合物番号1-55 : 3-[4-(2, 4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

化合物番号1-248 : 3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

化合物番号1-285 : 3-[4-(2-テノイルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリ

ン、

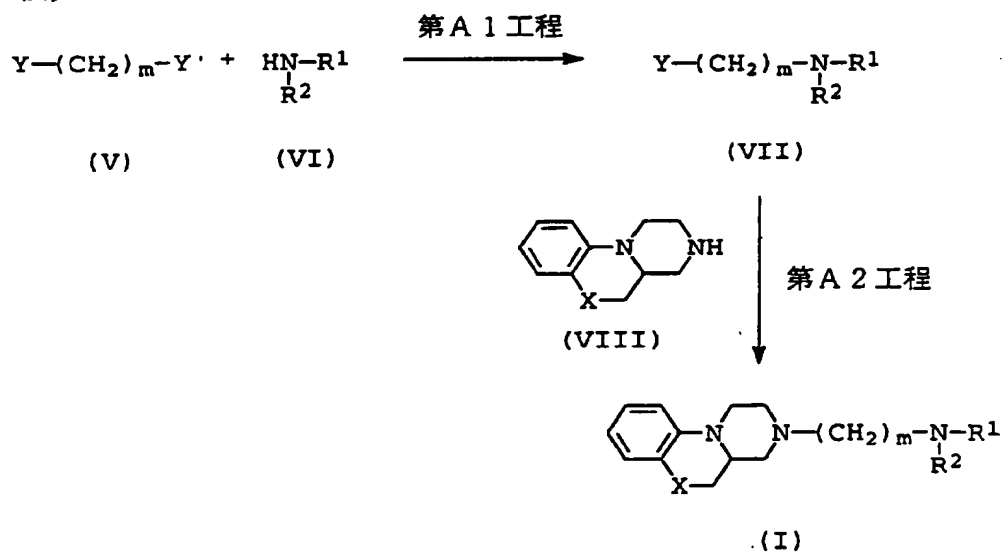
化合物番号 1-309 : 3-[4-(5-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン、

化合物番号 2-27 : 3-[4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン、又は、

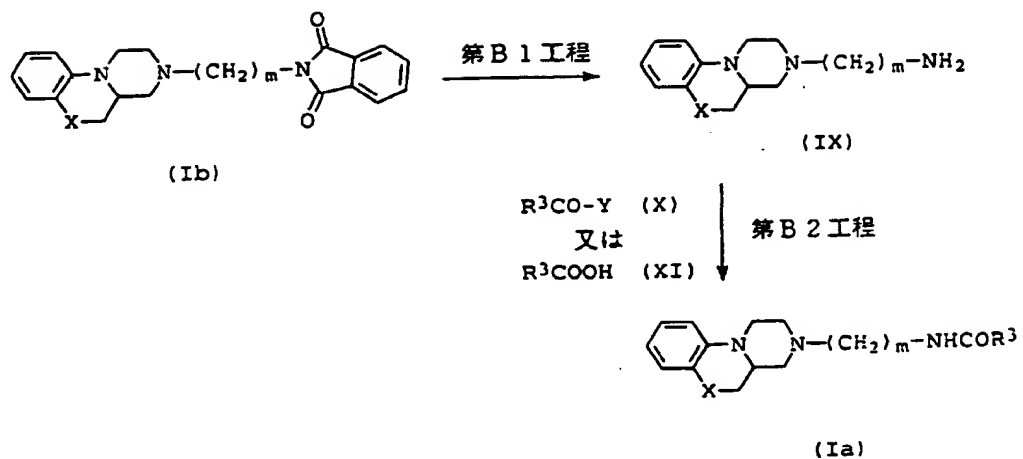
化合物番号 2-34 : 3-[4-(5-イソプロピル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリンを挙げることができる。

本発明の化合物の製造方法を以下に示す。

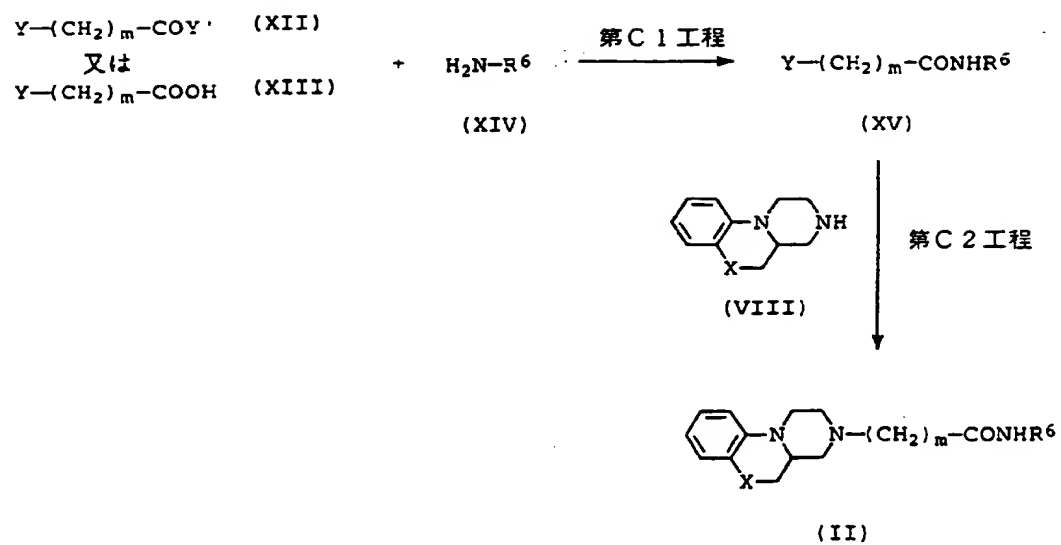
[A法]



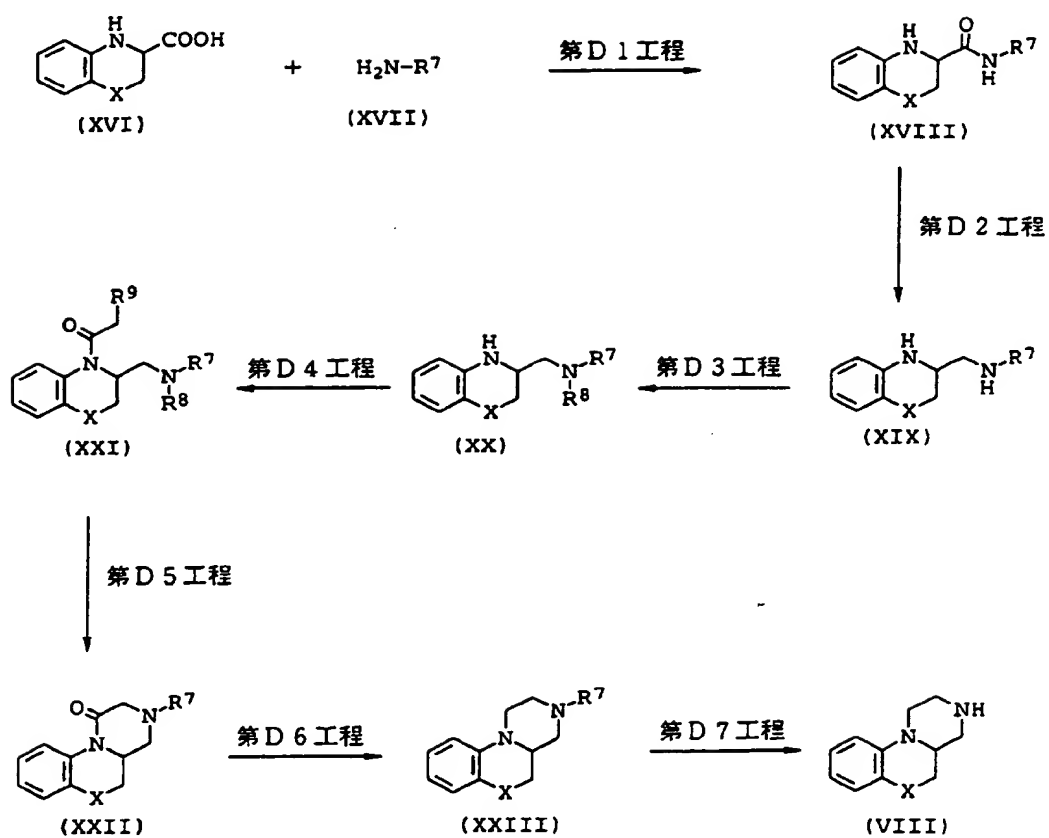
[B法]



[C法]



[D法]



上記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $X$ 及び $m$ は、前述したものと同意義を示し、 $R^7$ は、 $C_7$ — $C_{10}$ アラルキル基を示し、 $R^8$ は、ハロゲン又はトリ $C_1$ — $C_4$ アルキルシリルで置換されてもよい $C_1$ — $C_4$ アルコキシカルボニル基を示し、 $R^9$ は、ハロゲン原子を示し、 $Y$ 及び $Y'$ は、同一又は異なって脱離基を示す。

$R^7$ の「 $C_7$ — $C_{10}$ アラルキル基」は、前述したものと同意義を示し、例えば、ベンジル基、 $\alpha$ -フェネチル基、 $\beta$ -フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、 $\alpha$ -ナフチルメチル基、 $\beta$ -ナフチルメチル基、1-( $\alpha$ -ナフチル)エチル基、1-( $\beta$ -ナフチル)エチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル基又は9-アンスリルメチル基であり得、好適にはベンジル基又は $\alpha$ -フェネチル基であり、特に好適には $\alpha$ -フェネチル基である。

$R^8$ の「ハロゲン又はトリ $C_1$ — $C_4$ アルキルシリルで置換されてもよい、 $C_1$ — $C_4$ アルコキシカルボニル基」は、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $s$ -ブトキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、クロロメトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2-フルオロプロポキシカルボニル基、2-ブロモ- $t$ -ブトキシカルボニル基、2, 2-ジブロモ- $t$ -ブトキシカルボニル基、トリエチルシリルメトキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル基又は $t$ -ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニル基であり得、好適にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又は $t$ -ブトキシカルボニル基であり、特に好適には $t$ -ブトキシカルボニル基である。

$R^9$ のハロゲン原子は、前述したものと同意義を示し、好適には塩素原子又は臭素原子である。

$Y$ 及び $Y'$ の脱離基は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素、臭素又は沃素のようなハロゲン原子；メタンスルホニ



ルオキシ、エタンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ又はブタンスルホニルオキシのような  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ、3, 3, 3-トリブロモプロパンスルホニルオキシ又は4, 4, 4-トリフルオロブタンスルホニルオキシのような、ハロゲン  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ、 $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ、 $\beta$ -ナフチルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルオキシ、メシチレンスルホニルオキシ又は6-エチル- $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシのような、 $C_1 - C_{10}$  アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、塩素、臭素又は沃素原子；メタンスルホニルオキシ基又はエタンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基又はペンタフルオロエタンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、塩素、臭素又は沃素原子である。

尚、本発明の出発原料化合物である一般式 (VI) を有する化合物及び一般式 (VII) を有する化合物は公知の化合物であるか、又は公知の方法に準拠して製造することができる。【例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第13巻、516頁(1970年) [*J. Med. Chem.*, 13, 516 (1970).]、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第7巻、833頁(1969年) [*Indian J. Chem.*, 7, 833 (1969).]、インディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー、第13巻、462頁(1975年) [*Indian J. Chem.*, 13, 462 (1975).]、US 4 367 335、ヘルベチカ・ヘミカ・アクタ、第20巻、1388頁(1937年) [*Helvetica Chimica Acta*, 20, 1388 (1937).]、特開昭50-58234号公報、特公昭46-33032等】。

A法は化合物(I)を製造する方法である。

第A1工程は、一般式(V)を有する化合物を、不活性溶媒中で塩基存在下又は不存在下(好適には存在下)で一般式(VI)を有する化合物と反応させるこ

とにより、一般式(VII)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、エーテル類、アミド類又はスルホキシド類であり、更に好適には、エーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムセーブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジ

シクロヘキシルアミドのようなりチウムアルキルアミド類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類、アルカリ金属重炭酸塩類、アルカリ金属水素化物類（特に水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキド類又はアルキルリチウム類であり、更に好適にはアルカリ金属炭酸塩類（炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度によって変化するが、通常10分乃至12時間であり、好適には30分乃至5時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー又は酸を加えて塩にすることによって更に精製できる。

第A2工程は、一般式(VII)を有する化合物を、不活性溶媒中で塩基存在下又は不存在下（好適には存在下）で、一般式(VIII)を有する化合物と反応させることにより、一般式(I)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメ

チルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、エーテル類、アルコール類又はアミド類であり、更に好適にはアルコール類（特にイソプロピルアルコール又はブタノール）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムセーブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン；N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類；メチルリチウム、エチルリチウム又はブチルリチウムのようなアルキルリチウム類；或はリチウムジイソプロピルアミド又はリチウムジシクロヘキシルアミドのようなリチウムアルキルアミド類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又はアルカリ金属水素化物類であり、更に好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には20℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度によって変化するが、通常30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合にはそれを濾去し、溶剤を留去すること、又は溶剤を留去した残渣に水を加え、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、エーテル

、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー又は酸を加えて塩にすることによって更に精製できる。

B法は、化合物(I)に於て、 $R^1$ が式 $-COR^2$ を有する基である化合物(Ia)を製造する方法である。

第B1工程は、A法により得られる一般式(I)を有する化合物において、 $R^1$ 及び $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共にフタルイミジル基を形成している化合物(Ib)を、不活性溶媒中で塩基と反応させることにより、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アルコール類又はアミド類であり、更に好適にはアルコール類(特にメタノール又はエタノール)である。

使用される塩基は、例えばヒドラジン又は抱水ヒドラジンのようなヒドラジン類或はメチルアミン、エチルアミン又はブチルアミンのような有機アミン類であり得、好適にはヒドラジン類(特に抱水ヒドラジン)である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には20℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度によって変化するが、通常30分乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合にはそれを濾去し、溶剤を留去すること、又は溶剤を留去した残渣に水又はアルカリ水を加え、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、メチレンクロリド、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー又は酸を加えて塩にすることによって更に精製できる。

第B2工程は、一般式(I X)を有する化合物を、

(a) 不活性溶媒中で、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）で、一般式(X)を有する化合物と反応させるか、或は、

(b) 不活性溶媒中で縮合剤の存在下で（必要により、塩基存在下）、一般式(X I)を有する化合物と反応させることにより、一般式(I a)を有する化合物を製造する工程である。

第B2 a工程に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特にジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、金属炭酸塩類又は有機アミン類であり、更に好適には有機アミン類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度によって変化するが、通常10分乃至12時間であり、好適には30分乃至6時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は溶剤を留去し、残渣に水を加え、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、メチレンクロリド、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー又は酸を加えて塩にすることによって更に精製できる。

第B2b工程に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度

溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にメチレンクロリド）である。

使用される縮合剤は、一般に有機化学の技術に於て通常用いられるものであれば特に限定はないが、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、シアノホスホン酸ジエチル（DEPC）、ジ（２－ピリジル）ジスルフィド及びトリフェニルフォスフィン、２－クロロ－１－メチルピリジニウム ヨージド又はクロル炭酸エチルであり得、好適にはシアノホスホン酸ジエチルである。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｾｰﾌﾄキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N－メチルモルホリン、ピリジン、4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン、N，N－ジメチルアニリン又はN，N－ジエチルアニリンのような有機アミン類であり得、好適には、金属炭酸塩類又は有機アミン類であり、更に好適には有機アミ



ン類（特にトリエチルアミン）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度によって変化するが、通常10分乃至24時間であり、好適には30分乃至12時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、又は溶剤を留去し、残渣に水を加え、水と混和しない溶剤（例えばベンゼン、メチレンクロリド、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶剤を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱、クロマトグラフィー又は酸を加えて塩にすることによって更に精製できる。

C法は化合物（I' I）を製造する方法である。

第C1工程は、一般式（X I V）を有する化合物を、

（a）不活性溶媒中で、塩基存在下又は不存在下（好適には塩基存在下）で、一般式（X I I）を有する化合物と反応させるか、或は、

（b）不活性溶媒中で縮合剤の存在下で（必要により、塩基存在下）、一般式（X I I I）を有する化合物と反応させることにより、一般式（X V）を有する化合物を製造する工程であり、第B2工程と同様に行われる。

第C2工程は一般式（X V）を有する化合物を、不活性溶媒中で塩基存在下又は不存在下（好適には存在下）で一般式（V I I I）を有する化合物と反応させることにより、一般式（I I）を有する化合物を製造する工程であり、第A2工程と同様に行われる。

D法はA法の原料である、化合物(VIII)を製造する方法である。尚、D法に於て、その任意の工程で得られる目的化合物は、各々所望により光学分割することができる(好適には第D1工程に於ての光学分割)。

第D1工程は、一般式(XVI)を有する化合物を、不活性溶媒中で縮合剤の存在下で(必要により、塩基存在下)、一般式(XVII)を有する化合物と反応させることにより、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程であり、第B2b工程と同様に行われる。尚、本工程により得られる一般式(XVII)を有する化合物は、通常の有機化学の分野に於て用いられる方法、例えば、自然分割(自然分晶)、不斉吸着を利用する方法(シリカゲルカラムクロマトグラフィー若しくは高速液体クロマトグラフィー等を用いることにより分割する方法)又は分割試薬(例えば、酒石酸、マンデル酸若しくは10-カンファースルホン酸等)とジアステレオマーをつくる方法等により光学分割することができ、好適にはシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる光学分割である。

第D2工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を、不活性溶媒中で還元剤と反応させることにより、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)である。

使用される還元剤は、通常の還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム若しくは水素化アルミニウムのような金属水素化物、アルミニウムイソプロポキシド、ジボラン又はボラン-メチルスルフィド錯体であり得、好適にはボラン-メチルスルフィド錯体であ

る。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化するが、通常12時間乃至120時間であり、好適には48時間乃至96時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に酸（好適には塩酸）を加えた後、反応液中に析出した目的化合物を濾取するか、或は反応液に酸（好適には塩酸）を加え試薬等を分解した後、反応液をアルカリ性とし、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第D3工程は、一般式(XIX)を有する化合物を、不活性溶媒中で、式( $\text{R}^{\bullet}$ )、O又は $\text{R}^{\bullet}-\text{Y}$ を有する化合物〔好適には式( $\text{R}^{\bullet}$ )、Oを有する化合物〕と反応させることにより、一般式(XX)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（特にジオキサン）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常 $-20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ であり、好適には $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常

10分乃至12時間であり、好適には1時間乃至3時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、必要ならばアルカリ性とした後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第D4工程は、一般式(X X)を有する化合物を、不活性溶媒中で、塩基存在下又は不存在下（好適には存在下）、ハロゲンアセチルハライドと反応させることにより、一般式(X X I)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムセーブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]

〕ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABC0)又は1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には有機アミン類(特にピリジン)である。

使用されるハロゲノアセチルハライドは、例えば、クロロアセチルクロリド、ブロモアセチルクロリド、ヨードアセチルクロリド、クロロアセチルブロミド、ブロモアセチルブロミド又はヨードアセチルヨードライドであり得、好適にはクロロアセチルクロリド又はブロモアセチルクロリドであり、特に好適にはクロロアセチルクロリドである。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常5分乃至12時間であり、好適には10分乃至1時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒(例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。尚、本工程で得られる化合物は精製せずに次工程に用いることができる。

第D5工程は、一般式(XXI)を有する化合物を、

(a) 不活性溶媒中で酸と反応させることにより、脱保護化させた後、次いで、

(b) 不活性溶媒中で塩基と反応させることにより、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程である。

第D5a工程に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素

、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；或はジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類であり得、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

使用される酸は、例えば、弗化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硝酸、過塩素酸、硫酸又は燐酸等の鉱酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸；或は、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、蔞酸又はマレイン酸等のカルボン酸であり得、好適にはカルボン酸（特にトリフルオロ酢酸）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至100℃であり、好適には0℃乃至50℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常5分乃至12時間であり、好適には10分乃至2時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。尚、本工程で得られる化合物は精製せずに次工程に用いることができる。

第D5b工程に於て使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジ

オキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；或はジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類であり得、好適には、アミド類（特にジメチルホルムアミド）である。

使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又は水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド又はリチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム又はエチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；或は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、4-(*N*, *N*-ジメチルアミノ)ピリジン、*N*, *N*-ジメチルアニリン、*N*, *N*-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)又は1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり得、好適には、アルカリ金属炭酸塩類又はアルカリ金属水素化物類であり、更に好適にはアルカリ金属炭酸塩類（特に炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム）である。

反応温度は原料化合物、試薬又は溶媒等によって変化するが、通常-20℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、試薬、溶媒又は反応温度等によって変化するが、通常5分乃至12時間であり、好適には10分乃至2時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、反応液に水を加え、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン

、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

第D6工程は、一般式(X X I I)を有する化合物を、不活性溶媒中で還元剤と反応させることにより、一般式(X X I I I)を有する化合物を製造する工程であり、第D2工程と同様に行われる。

第D7工程は、一般式(X X I I I)を有する化合物を、不活性溶媒中で(必要により酸アンモニウム存在下)還元剤と接触させることにより、一般式(V I I I)を有する化合物を製造する工程である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えばヘキサン、ヘプタン、リグロイン又は石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン又はキシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン又はジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン又はジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール又はイソブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド又はスルホランのようなスルホキシド類；酢酸のような脂肪酸；或は上記有機溶媒と水との混合溶媒であり得、好適には、アルコール類(特にメタノール又はエタノール)である。

使用される還元剤は、例えば、パラジウム黒、パラジウム炭素、白金、ラネーニッケルであり得、好適にはパラジウム炭素である。

反応温度は原料化合物、溶媒又は使用される還元剤等によって変化するが、通常0℃乃至150℃であり、好適には50℃乃至100℃である。

反応時間は原料化合物、溶媒、使用される還元剤又は反応温度等によって変化



するが、通常10分乃至12時間であり、好適には30分乃至2時間である。

反応終了後、本工程の目的化合物は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、触媒を濾去した後、溶媒を留去するか、或は溶媒を留去して得られる残渣に水を加えた後、水と混和しない溶媒（例えばベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

本発明のヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体(I)又は(II)或はそれらの薬理上許容される塩類は、優れた5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用、精神ストレスに対する鎮静作用又は幻覚抑制作用を有し、且つ毒性又は副作用（特に眠気等）も弱いので、不安、鬱病、高血圧、精神分裂病、睡眠障害、片頭痛、性機能障害、動揺病、めまい又は老人性痴呆症周辺症状（特に譫妄）等に対する治療薬或は予防薬（特に治療薬）として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

以下に実施例、参考例、試験例及び製剤例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

尚、NMRスペクトルの記載の中で、略号ndは、溶媒或は他のシグナルとの重なるのために開裂パターンが不明であることを示す。

#### 実施例1

3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 2-46)

(a) 3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(4.54g)及びN-(4-プロモブチル)フタルイミド(6.81g

)をジメチルホルムアミド(50ml)に溶解させた後、炭酸カリウム(3.7g)を加え、100℃で30分間攪拌した。反応液を冷却した後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。減圧下溶剤を留去して得られた油状物にエーテルを少量加えて結晶化させた。ヘキサンを加えて濾取して、目的化合物(7.51g, 80%)を得た。

融点 : 82-86℃ ;

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm: 1.5-2.0 (6H, m), 1.92 (1H, t, J=11Hz), 2.21 (1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.6-2.75 (1H, m), 2.75-2.95 (3H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, nd), 3.73 (2H, t, J=7Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.08 (1H, t, J=7Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m)。

(b) 3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 二塩酸塩

3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(120mg)をエタノール(10ml)に溶解させた後、過剰の10N塩酸/メタノール溶液を加えて室温で30分間放置した。減圧下で溶剤を留去した後、得られた残渣をエタノールより再結晶させることにより、目的化合物を定量的に無色針状晶として得た。

融点 : 220-224℃。

#### 実施例2

3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-25)

(a) 3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(240mg)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解させ、室温攪拌下でトリエチルアミン(165 $\mu$ l)及び塩化ベンゾイル(125 $\mu$ l)を滴下した。室温で1時間かくはんした後、析出した結晶を濾去し、溶剤を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル:メタノール=20:1)を用いて精製し、目的化合物(284mg, 76%)を得た。

融点 : 135-137 $^{\circ}$ C ;

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 1.55-1.8(5H, m), 1.8-1.86(1H, m), 1.89(1H, t, J=11Hz), 2.17(1H, dt, J=12Hz, J=3Hz), 2.42(2H, t, J=7Hz), 2.69(1H, ddd, J=16Hz, J=5Hz, J=4Hz), 2.75-2.92(3H, m), 2.92-3.02(2H, m), 3.50(2H, q, J=6Hz, D<sub>2</sub>O添加により3.49(2H, t, J=6Hz)に変化), 3.74(1H, dt, J=12, J=3Hz), 6.55-6.75(1H, br. s, D<sub>2</sub>O添加により消失), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.78(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.08(1H, t, J=7Hz), 7.38-7.5(3H, m), 7.74(2H, d, J=7Hz) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3277, 1641.

(b) 3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

実施例2aで得られた3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(282mg)を酢酸エチル(15ml)に溶解させ、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(190 $\mu$ l)を滴下した。室温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取して、目的化合物(232mg, 75%)を得た。

融点 : 193-200 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.25-3.45 (3H, nd), 3.5-3.65 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=7Hz), 7.47 (2H, t, J=7Hz), 7.53 (1H, t, J=7Hz), 7.86 (2H, d, J=7Hz), 8.56 (1H, t, J=6Hz), 10.35-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3261, 2552, 2515, 2474, 1649.

### 実施例3

3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 1-25)

実施例1aで得られた3-(4-フタルイミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(531mg)をエタノール(10ml)に溶解させ、抱水ヒドラジン(166 $\mu$ l)を加え、6時間加熱還流した。室温まで冷却した後、濾過し、減圧下溶剤を留去して得られた残渣を真空乾燥させた。残渣をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷冷攪拌下でトリエチルアミン(760 $\mu$ l)及び塩化ベンゾイル(158 $\mu$ l)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧下溶剤を留去して、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。生成物を塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。溶剤を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 4%エタノール/塩化メチレン溶液)を用いて精製し、過剰の10N塩酸/メタノール溶液を加え室温で30分放

置した。減圧下溶剤を留去し、得られた残渣をエタノールを用いて再結晶化させ、目的化合物(471mg, 79%)を無色針状晶として得た。

融点 : 199-203℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-2.1(6H, m), 2.7-2.9(3H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.2-3.4(3H, nd), 3.5-3.6(2H, m), 4.0-4.2(1H, m), 6.69(1H, t, J=7.3Hz), 6.90(1H, d, J=7.9Hz), 6.97(1H, d, J=7.3Hz), 7.06(1H, dd, J=7.3Hz, J=7.9Hz), 7.4-7.6(3H, m), 7.86(2H, d, J=6.6Hz), 8.55(1H, t, J=5.3Hz)。

#### 実施例4

3-[4-(2-フルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-33)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(332mg)と塩化2-フルオロベンゾイル(154μl)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(255mg, 70%)を得た。

融点 : 185-200℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.9(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.2-3.45(3H, nd), 3.45-3.65(2H, m), 4.07(1H, d, J=12Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.25-7.35(2H, m), 7.45-7.55(1H, m), 7.62(1H, dt, J=8Hz, J=2Hz), 8.40(1H, t, J=5Hz), 10.75-11.05(

1 H, br. s) :

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  : 3307, 2557, 2515, 2473, 1672.

#### 実施例 5

3-[4-(3-フルオロベンズアミド)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-39)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (263 mg) と塩化3-フルオロベンゾイル (123  $\mu$ l) を、実施例 2a 及び 2b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (210 mg, 49%) を得た。

融点 : 190-201 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt,  $J=16$  Hz,  $J=5$  Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.2-3.5 (3H, nd), 3.55 (2H, t,  $J=12$  Hz), 4.08 (1H, d,  $J=11$  Hz), 6.69 (1H, t,  $J=7$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=8$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.38 (1H, dt,  $J=9$  Hz,  $J=2$  Hz), 7.53 (1H, dt,  $J=8$  Hz,  $J=6$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J=8$  Hz,  $J=2$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8$  Hz), 8.68 (1H, t,  $J=6$  Hz), 10.5-10.9 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  : 3286, 2561, 2514, 2473, 1656.

#### 実施例 6

3-[4-(4-フルオロベンズアミド)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号：1-44)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(200mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、氷冷攪拌下でトリエチルアミン(118 $\mu$ l)及び塩化4-フルオロベンゾイル(102 $\mu$ l)を加えた後、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、減圧下溶媒を留去して、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えた。生成物を塩化メチレンで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：4%エタノール/塩化メチレン溶液)を用いて精製し、過剰の10N塩酸/メタノール溶液を加え室温で30分間放置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノールを用いて再結晶化させ、目的化合物(228mg, 65%)を無色針状晶として得た。

融点：234℃(分解)。

#### 実施例7

3-[4-(2,3-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号：1-50)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(177mg)と塩化2,3-ジフルオロベンゾイル(90 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(172mg, 60%)を得た。

融点：172-174℃；

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm：1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.25-3.4(3H, nd), 3.5-3.6(2H, m), 4.09(1H, d, J=8Hz), 6.70(1H, t, J

=7 Hz), 6.91 (1H, d, J=8 Hz), 6.98 (1H, d, J=7 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, dd, J=8 Hz, J=6 Hz), 7.5-7.6 (1H, m), 8.56 (1H, t, J=5 Hz), 10.4-10.7 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3262, 2584, 2569, 2489, 1664.

#### 実施例8

3-[4-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-55)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (332 mg) と塩化2,4-ジフルオロベンゾイル (160  $\mu$ l) を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (191 mg, 44%) を得た。

融点 : 190-197 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.05 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=16 Hz, J=5 Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.29 (2H, dd, J=13 Hz, J=7 Hz), 3.3-3.4 (1H, nd), 3.54 (2H, t, J=13 Hz), 4.08 (1H, d, J=11 Hz), 6.69 (1H, t, J=7 Hz), 6.90 (1H, d, J=8 Hz), 6.98 (1H, d, J=7 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.18 (1H, dt, J=9 Hz, J=3 Hz), 7.36 (1H, ddd, J=11 Hz, J=9 Hz, J=2 Hz), 7.70 (1H, dt, J=8 Hz, J=7 Hz), 8.40 (1H, t, J=5 Hz), 10.6-10.9 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3237, 2569, 2536



. 2517, 2477, 1660.

#### 実施例 9

3-[4-(2,5-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-63)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(177mg)と塩化2,5-ジフルオロベンゾイル(90 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(176mg, 72%)を得た。

融点 : 168-172℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.05(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.25-3.45(3H, nd), 3.54(2H, t, J=13Hz), 4.08(1H, d, J=11Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.3-7.5(3H, m), 8.50(1H, t, J=5Hz), 10.65-10.95(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3237, 2562, 2539, 2510, 2479, 1662.

#### 実施例 10

3-[4-(2,6-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-68)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(171mg)と塩化2,6-ジフルオロベンゾイル(90 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理すること

により、目的化合物(146.4mg, 収率55%)を得た。

融点 : 194-200℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81(2H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 3.0-3.2(4H, m), 3.2-3.4(3H, nd), 3.5-3.6(2H, m), 4.09(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.18(2H, t, J=8Hz), 7.52(1H, tt, J=8Hz, J=7Hz), 8.79(1H, t, J=6Hz), 10.4-10.6(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3204, 2566, 2538, 2503, 2469, 1659.

#### 実施例11

3-[4-(3,4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-73)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(177mg)と塩化3,4-ジフルオロベンゾイル(90μl)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(92.6mg, 収率33%)を得た。

融点 : 168-174℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.55-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.2-3.45(3H, nd), 3.5-3.65(2H, m), 4.0-4.15(1H, m), 6.69(1H, t, J

=7 Hz), 6.90 (1H, d, J=8 Hz), 6.97 (1H, d, J=7 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.56 (1H, dt, J=10 Hz, J=8 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 7.92 (1H, ddd, J=12 Hz, J=8 Hz, J=2 Hz), 8.68 (1H, t, J=5 Hz), 10.15-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3281, 2583, 2518, 2477, 1652.

#### 実施例 12

3-[4-(3,5-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-79)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (177 mg) と塩化3,5-ジフルオロベンゾイル (90  $\mu$ l) を実施例 2a 及び 2b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (146 mg、収率 51%) を得た。

融点 : 174-177℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16 Hz, J=5 Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 2.95-3.25 (4H, m), 3.25-3.45 (3H, nd), 3.5-3.65 (2H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.69 (1H, t, J=7 Hz), 6.90 (1H, d, J=8 Hz), 6.97 (1H, d, J=7 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.58 (2H, dd, J=8 Hz, J=2 Hz), 8.76 (1H, t, J=5 Hz), 10.25-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 3285, 2600, 2580, 2514, 2501, 1656.

#### 実施例 13

3-[4-(3,4-ジクロロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-92)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(230mg)と塩化3,4-ジクロロベンゾイル(215mg)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(174mg, 36%)を得た。

融点 : 192-201℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.2-3.5(3H, nd), 3.5-3.6(2H, m), 4.09(1H, d, J=10Hz), 6.70(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.77(1H, d, J=9Hz), 7.85(1H, dd, J=9Hz, J=2Hz), 8.10(1H, d, J=2Hz), 8.76(1H, t, J=5Hz), 10.2-10.45(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3264, 2580, 2477, 1653, 1642.

#### 実施例14

3-[4-(4-メチルベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 二塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-111)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(200mg)、塩化4-トルオイル(112μl)及びトリエチルアミン(118μl)を実施例6と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(199mg, 57%)を得た。

融点 : 208-211℃。

実施例 15

3-[4-(3-トリフルオロメチルベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン  
一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-119)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(240mg)と塩化3-トリフルオロメチルベンゾイル(160μl)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(296mg, 65%)を得た。

融点 : 185-188℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.55-1.7(3H, m), 1.7-1.9(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.25-3.4(3H, nd), 3.5-3.6(2H, m), 4.08(1H, d, J=9Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.73(1H, t, J=8Hz), 7.92(1H, d, J=8Hz), 8.19(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, s), 8.85(1H, t, J=5Hz), 10.4-10.6(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3305, 2438, 1664

実施例 16

3-[4-(4-トリフルオロメチルベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン  
一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-124)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(266mg)と塩化4-トリフルオロメチ

ルベンゾイル (160  $\mu$ l) を実施例 2 a 及び 2 b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (131 mg, 42%) を得た。

融点 : 198-204 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt,  $J=16$  Hz,  $J=5$  Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.25-3.4 (3H, nd), 3.45-3.6 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=9$  Hz), 6.69 (1H, t,  $J=7$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=8$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J=7$  Hz), 7.06 (1H, t,  $J=8$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=8$  Hz), 8.06 (2H, d,  $J=8$  Hz), 8.81 (1H, t,  $J=5$  Hz), 10.4-10.55 (1H, br. s) ;

IR スペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3297, 2596, 2486, 1650.

#### 実施例 17

3-[4-(2-メトキシベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-131)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (250 mg) と塩化 2-メトキシベンゾイル (145  $\mu$ l) を実施例 2 a 及び 2 b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (191 mg, 57%) を得た。

融点 : 168-170 $^{\circ}$ C ;

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt,  $J=16$  Hz,  $J=5$  Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.2-3.45 (3H, nd), 3.5-3.65 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.09 (1H, d,  $J=10$  Hz)

), 6.70 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dt,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $J=2\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $J=2\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 10.25-10.45 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3360, 2457, 1642

#### 実施例 18

3-[4-(4-メトキシベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 1-139)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (200mg)、塩化4-アニソイル (145mg) 及びトリエチルアミン (118  $\mu\text{l}$ ) を実施例6と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (236mg, 66%) を得た。

融点 : 215-219℃。

#### 実施例 19

3-[4-(4-フェニルベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 1-147)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (200mg)、塩化4-ビフェニルカルボニル (184mg) 及びトリエチルアミン (118  $\mu\text{l}$ ) を実施例6と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (69mg, 17%) を得た。

融点 : 194-198℃。

#### 実施例 20

3-[4-(4-シアノベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6

—ヘキサヒドロ—1H—ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-165)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ—1H—ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(332mg)と塩化4-シアノベンゾイル(224mg)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(215mg, 44%)を得た。

融点 : 206-218℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.55-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.7-2.9(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.25-3.4(3H, nd), 3.55(2H, t, J=12Hz), 4.07(1H, d, J=11Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.97(2H, d, J=8Hz), 8.03(2H, d, J=8Hz), 8.86(1H, t, J=5Hz), 10.65-10.85(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3216, 2578, 2558, 2538, 2521, 2478, 2229, 1649.

#### 実施例21

3-[4-(4-ニトロベンズアミド)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ—1H—ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 1-174)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ—1H—ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(200mg)、塩化4-ニトロベンゾイル(157mg)及びトリエチルアミン(118μl)を実施例6と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(235mg, 63%)を得た。

融点 : 213-216℃.

#### 実施例22



3-(2-ベンズアミドエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-23)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(280mg)と塩化ベンゾイル(145 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(158mg, 41%)を得た。

融点 : 179-184 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7(1H, m), 1.85-2.0(1H, m), 2.6-2.7(1H, m), 2.75-3.0(2H, m), 3.0-3.2(2H, m), 3.2-3.5(4H, nd), 3.6-3.85(3H, m), 4.05-4.2(1H, m), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.91(1H, d, J=7Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.49(2H, t, J=7Hz), 7.56(1H, t, J=7Hz), 7.93(2H, d, J=7Hz), 8.8-9.0(1H, br. s), 10.5-10.9(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3300, 2582, 2501, 1653.

#### 実施例23

3-[2-(2,4-ジフルオロベンズアミド)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-53)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(222mg)と塩化2,4-ジフルオロベンゾイル(130 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(173mg, 46%)を得た。

融点 : 175-182 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.6-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4H, m), 4.11 (1H, d, J=13Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.22 (1H, dt, J=8Hz, J=2Hz), 7.40 (1H, ddd, J=11Hz, J=9Hz, J=2Hz), 7.81 (1H, q, J=8Hz), 8.67 (1H, br. s), 10.5-10.7 (1H, br. s)

;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3378, 2582, 2466, 1659.

#### 実施例 24

3-(3-ベンズアミドプロピル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-24)

3-(3-アミノプロピル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (209mg) と塩化ベンゾイル (110  $\mu$ l) を実施例 2a 及び 2b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (128mg, 37%) を得た。

融点 : 183-189℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (1H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.7-2.95 (2H, m), 3.0-3.25 (4H, m), 3.25-3.5 (3H, nd), 3.58 (2H, t, J=12Hz), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (

1 H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.48 (2 H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1 H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.88 (2 H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 8.70 (1 H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 10.55-10.75 (1 H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3305, 2553, 2473, 1645.

#### 実施例 25

3-(4-ピバロイルアミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-6)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (250 mg) と塩化ピバロイル (164  $\mu$ l) を実施例 2a 及び 2b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (125 mg, 35%) を得た。

融点 : 193-200 $^{\circ}\text{C}$  (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.10 (9H, s), 1.4-1.5 (2H, m), 1.55-1.75 (3H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=5\text{ Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (6H, m), 3.3-3.4 (1H, nd), 3.45-3.6 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.4-10.6 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3306, 2559, 2524, 2475, 1648.

#### 実施例 26

3-[4-(2-エチルヘキサノイルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-11)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(190mg)と塩化2-エチルヘキサノイル(200 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(74.8mg, 48%)を得た。

融点 : 115-121 $^{\circ}$ C ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 0.79(3H, t, J=7Hz), 0.84(3H, t, J=7Hz), 1.1-1.5(10H, m), 1.55-1.8(3H, m), 1.9-2.05(2H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.2(6H, m), 3.25-3.45(1H, nd), 3.45-3.6(2H, m), 4.08(1H, d, J=10Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.89(1H, t, J=6Hz), 10.5-10.7(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3284, 2581, 2473, 1649.

#### 実施例27

3-(4-シクロヘキシルカルボニルアミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-20)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(230mg)と塩化シクロヘキシルカルボニル(140 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(131mg, 43%)を得た。

融点 : 190-196 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.1-1.5(7H, m), 1.55-1.8(8H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.07(1H, tt, J=11Hz, J=3Hz), 2.67(1H, dt, J=16

H z,  $J=5\text{ Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 2.95-3.2 (6H, m), 3.25-3.45 (1H, nd), 3.45-3.6 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, t,  $J=5\text{ Hz}$ ), 10.4-10.6 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3268, 2565, 2480, 2409, 1655.

#### 実施例 28

3-[4-(3-シクロヘキシルウレイド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 1-181)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (213 mg) を THF (10 ml) に溶解させ、室温攪拌下でイソシアン酸シクロヘキシル (110  $\mu\text{l}$ ) を滴下した。一夜放置後、反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル: メタノール = 10:1) を用いて精製し、目的化合物 (190 mg, 60%) を得た。

融点 : 133-137 $^{\circ}\text{C}$  ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.05-1.2 (3H, m), 1.25-1.4 (2H, m), 1.5-1.65 (3H, m), 1.65-1.8 (6H, m), 1.85-2.0 (3H, m), 2.12 (1H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 2.40 (1H, dt,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $J=2\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, dt,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=5\text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, ddd,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $J=5\text{ Hz}$ ), 3.0-3.15 (2H, m), 3.15-3.3 (3H, m), 3.45-3.6 (1H, m), 3.82 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 4.29 (1H, d

,  $J=8\text{ Hz}$ ), 4.75-5.05 (1H, br. s), 6.72 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3331, 1630.

#### 実施例 29

3-[4-(3-フェニルウレイド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 1-186)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (242 mg) とイソシアン酸フェニル (120  $\mu\text{l}$ ) を実施例 28 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (230 mg, 65%) を得た。

融点 : 155-157 $^{\circ}\text{C}$  ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.4-1.7 (5H, m), 1.76 (1H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 1.8-1.9 (1H, m), 2.04 (1H, dt,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $J=3\text{ Hz}$ ), 2.31 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 2.4-2.8 (3H, m), 2.8-3.0 (3H, m), 3.09 (2H, q,  $J=6\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=13\text{ Hz}$ ), 6.14 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.38 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3305, 1642.

#### 実施例 30

3-[4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレイド]ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 1-208)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(242mg)とイソシアン酸2,4-ジフルオロフェニル(130 $\mu$ l)を実施例28と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(360mg, 93%)を得た。

融点 : 106-109 $^{\circ}$ C ;

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 1.55-2.0 (6H, m), 1.93 (1H, t, J=11Hz), 2.20 (1H, dt, J=12Hz, J=3Hz), 2.35-2.5 (2H, m), 2.65-2.8 (1H, m), 2.8-3.1 (5H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 3.78 (1H, d, J=12Hz), 5.1-5.9 (1H, br. s), 6.27 (1H, br. s), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.98 (1H, dt, J=10Hz, J=6Hz) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3328, 1686.

#### 実施例31

3-[4-(3-テノイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-345)

(a) 3-[4-(3-テノイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(238mg)、3-テノイル酸(118mg)及びジクロロメタン(5ml)の混合物中に、室温攪拌下でトリエチルアミン(230 $\mu$ l)及びシアノホスホン酸ジエチル(DEPC, 240 $\mu$ l)を滴下した。室温で一夜放置後、反応液を氷水にかけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 酢酸エチル)を用いて精製し、目的化合物(275mg, 81%)を得た。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.6-1.9 (6H, m), 1.94 (1H, t, J=11Hz), 2.22 (1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.46 (2H, t, J=7Hz), 2.6-2.75 (1H, m), 2.8-2.95 (3H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.47 (2H, q, J=6Hz), 3.76 (1H, dt, J=12Hz, J=2Hz), 6.35-6.55 (1H, br. s), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.09 (1H, t, J=8Hz), 7.31 (1H, dd, J=5Hz, J=3Hz), 7.38 (1H, d, J=5Hz), 7.84 (1H, d, J=3Hz) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 3456, 1652.

(b) 3-[4-(3-テノイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

3-[4-(3-テノイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (257mg) を用いて、実施例2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (190mg, 67%) を得た。

融点 : 198-203℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.27 (2H, dd, J=13Hz, J=7Hz), 3.3-3.45 (1H, nd), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.51 (1H, dd, J=5Hz, J=1Hz), 7.58 (1H, dd, J=5Hz, J=3Hz), 8.14 (1H, dd, J=3Hz, J=1Hz), 8.41 (1H, t, J=6Hz), 10.45-10.65 (1H, br. s) ;



IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3274, 2579, 2540, 2483, 1645.

### 実施例32

3-[4-(1-メチルインドール-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-233)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (171mg) と1-メチルインドール-2-カルボン酸 (120mg) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (184mg, 65%) を得た。

融点 : 197-208℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt,  $J=16\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.25 (4H, m), 3.25-3.45 (3H, nd), 3.5-3.65 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.09 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (3H, nd), 7.27 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 10.4-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3300, 2425, 2405, 2359, 1653.

### 実施例33

3-(4-ニコチノイルアミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-241)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H

100

ーピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(266mg)と塩化ニコチノイル塩酸塩(192mg)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(184mg, 63%)を得た。

融点 : 207-210℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm : 1.55-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.25(4H, m), 3.25-3.45(3H, nd), 3.45-3.6(2H, m), 4.80(1H, d, J=8Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.51(1H, dd, J=8Hz, J=5Hz), 8.21(1H, dt, J=8Hz, J=2Hz), 8.71(1H, dd, J=5Hz, J=2Hz), 8.78(1H, t, J=5Hz), 9.03(1H, d, J=2Hz), 10.5-10.7(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3255, 2561, 2514, 2476, 1652.

#### 実施例34

3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン 一塩酸塩  
(例示化合物番号: 1-248)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(171mg)とピラジン-2-カルボン酸(86mg)を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(96.5mg, 42%)を得た。

融点 : 168-174℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm : 1.55-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.6

6 (1H, dt,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=4\text{ Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.25-3.45 (3H, nd), 3.45-3.65 (2H, m), 4.07 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ ), 10.4-10.7 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3276, 2586, 2562, 2468, 1674.

#### 実施例35

3-[4-(4-キノリンカルボニルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-257)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (171mg) とキノリン-4-カルボン酸 (120mg) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (122mg, 48%) を得た。

融点 : 159-164°C ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (3H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=6\text{ Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.25 (4H, m), 3.25-3.45 (1H, nd), 3.40 (2H, dd,  $J=13\text{ Hz}$ ,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.57 (2H, t,  $J=13\text{ Hz}$ ), 4.09 (1H, d,  $J=10\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 8.09

(1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz), 8.85 (1H, t, J=6Hz), 8.98 (1H, d, J=4Hz), 10.55-10.75 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3236, 2585, 2499, 2474, 1656.

### 実施例36

3-[4-(2-フロイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-262)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (250mg) と塩化2-フロイル (105  $\mu$ l) を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (131mg, 40%) を得た。

融点 : 184-190℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.85 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.26 (2H, dd, J=13Hz, J=7Hz), 3.3-3.4 (1H, nd), 3.45-3.6 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 6.62 (1H, dd, J=3Hz, J=2Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.09 (1H, d, J=3Hz), 7.83 (1H, s), 8.44 (1H, t, J=6Hz), 10.3-10.6 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3249, 2585, 2542, 2482, 1662.

### 実施例37

3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘ

キサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-283)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(222mg)と塩化2-テノイル(115 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(231mg, 71%)を得た。

融点 : 186-198 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81(1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.91(1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2(2H, m), 3.25-3.6(3H, nd), 3.6-3.8(4H, m), 4.10(1H, d, J=10Hz), 6.70(1H, t, J=7Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.17(1H, t, J=4Hz), 7.79(1H, d, J=4Hz), 7.91(1H, d, J=3Hz), 9.00(1H, br. s), 10.7-10.95(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3270, 2590, 2472, 1642.

#### 実施例38

3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-343)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(222mg)、3-テノイル酸(124mg)及びシアノホスホン酸ジエチル(240 $\mu$ l)を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(223mg, 65%)を得た。

融点 : 187-195℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.58-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.91 (1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4H, m), 4.10 (1H, d, J=9Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, dd, J=5Hz, J=1Hz), 7.61 (1H, dd, J=5Hz, J=3Hz), 8.26 (1H, d, J=2Hz), 8.82 (1H, br. s), 10.7-11.0 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3290, 2651, 2591, 2476, 1650.

#### 実施例39

3-[2-(3-メチルチオフエン-2-カルボニルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-302)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (222mg)、3-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (137mg) 及びシアノホスホン酸ジエチル (240μl) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (242mg, 70%) を得た。

融点 : 174-186℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.58-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.92 (1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4

H, m), 4.11 (1H, d, J=11 Hz), 6.70 (1H, t, J=7 Hz), 6.92 (1H, d, J=8 Hz), 6.979 (1H, d, J=8 Hz), 6.983 (1H, d, J=5 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.61 (1H, d, J=5 Hz), 8.28 (1H, t, J=5 Hz), 10.6-10.8 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3300, 2552, 2526, 2446, 1641.

#### 実施例 40

3-[2-(5-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン塩酸塩 (例示化合物番号: 1-307)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (222 mg)、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (137 mg) 及びシアノホスホン酸ジエチル (240  $\mu$ l) を実施例 31a 及び 31b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (185 mg, 60%) を得た。

融点 : 201-210℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 (1H, dt, J=16 Hz, J=5 Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16 Hz, J=11 Hz, J=5 Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4H, m), 4.10 (1H, d, J=11 Hz), 6.70 (1H, t, J=7 Hz), 6.87 (1H, d, J=4 Hz), 6.91 (1H, d, J=8 Hz), 6.98 (1H, d, J=7 Hz), 7.06 (1H, t, J=8 Hz), 7.69 (1H, d, J=4 Hz), 8.85 (1H, br. s), 10.6-10.9 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3269, 2710, 2663

キサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-283)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(222mg)と塩化2-テノイル(115μl)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(231mg, 71%)を得た。

融点 : 186-198℃(分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm : 1.55-1.7(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.67(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81(1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.91(1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2(2H, m), 3.25-3.6(3H, nd), 3.6-3.8(4H, m), 4.10(1H, d, J=10Hz), 6.70(1H, t, J=7Hz), 6.91(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.17(1H, t, J=4Hz), 7.79(1H, d, J=4Hz), 7.91(1H, d, J=3Hz), 9.00(1H, br. s), 10.7-10.95(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3270, 2590, 2472, 1642.

#### 実施例38

3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-343)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(222mg)、3-テノイル酸(124mg)及びシアノホスホン酸ジエチル(240μl)を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(223mg, 65%)を得た。



融点 : 187-195℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.58-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.91 (1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4H, m), 4.10 (1H, d, J=9Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.58 (1H, dd, J=5Hz, J=1Hz), 7.61 (1H, dd, J=5Hz, J=3Hz), 8.26 (1H, d, J=2Hz), 8.82 (1H, br. s), 10.7-11.0 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3290, 2651, 2591, 2476, 1650.

#### 実施例39

3-[2-(3-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-302)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (222mg)、3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (137mg) 及びシアノホスホン酸ジエチル (240μl) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (242mg, 70%) を得た。

融点 : 174-186℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.58-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.92 (1H, q, J=11Hz), 3.05-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4

H, m), 4.11 (1H, d, J=11Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.92 (1H, d, J=8Hz), 6.979 (1H, d, J=8Hz), 6.983 (1H, d, J=5Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, d, J=5Hz), 8.28 (1H, t, J=5Hz), 10.6-10.8 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3300, 2552, 2526, 2446, 1641.

#### 実施例 40

3-[2-(5-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン塩酸塩 (例示化合物番号: 1-307)

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (222mg)、5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (137mg) 及びシアノホスホン酸ジエチル (240 $\mu$ l) を実施例 31a 及び 31b と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (185mg, 60%) を得た。

融点 : 201-210℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.7 (1H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.81 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.6 (3H, nd), 3.6-3.8 (4H, m), 4.10 (1H, d, J=11Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.87 (1H, d, J=4Hz), 6.91 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.69 (1H, d, J=4Hz), 8.85 (1H, br. s), 10.6-10.9 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3269, 2710, 2663

. 2590, 2501, 2465, 1644.

#### 実施例41

3-[4-(2-テノイルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-285)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(330mg)と塩化2-テノイル(140 $\mu$ l)を実施例2a及び2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(341mg, 65%)を得た。

融点 : 198-214 $^{\circ}$ C (分解) ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=4Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.28 (2H, dd, J=13Hz, J=7Hz), 3.3-3.4 (3H, nd), 4.0-4.15 (1H, m), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.89 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.15 (1H, t, J=4Hz), 7.74 (1H, d, J=4Hz), 7.79 (1H, d, J=4Hz), 8.59 (1H, t, J=5Hz), 10.4-10.7 (1H, br. s) ;

IRスペクトル( $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup>) : 3249, 2583, 2542, 2486, 1636.

#### 実施例42

3-[4-(5-クロロチオフエン-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-299)

3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(213mg)と5-クロロチオフエン-2

ーカルボン酸 (135mg) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (127mg, 35%) を得た。

融点 : 196-205℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.85 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=4Hz), 2.80 (1H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=6Hz), 3.0-3.2 (4H, m), 3.2-3.4 (3H, nd), 3.45-3.65 (2H, m), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.19 (1H, d, J=4Hz), 7.69 (1H, d, J=4Hz), 8.72 (1H, t, J=5Hz), 10.25-10.65 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3199, 2671, 2591, 1641.

#### 実施例43

3-[4-(3-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン塩酸塩 (例示化合物番号: 1-304)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (228mg) と3-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (125mg) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (198mg, 56%) を得た。

融点 : 178-182℃ ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.7 (3H, m), 1.7-1.85 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.80 (2H, ddd, J=16Hz, J=11Hz, J=6Hz), 3.0-3.2 (4H, m), 3.25 (2H, dd, J=13Hz, J=7Hz), 3.25

- 3.45 (1H, nd), 3.45-3.65 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=5\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ ), 10.4-10.65 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3349, 3259, 2526, 2473, 1629.

#### 実施例 44

3-[4-(5-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-309)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (213mg) と5-メチルチオフェン-2-カルボン酸 (117mg) を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (189mg, 60%) を得た。

融点 : 208-217℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.5-1.85 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (1H, dt,  $J=16\text{ Hz}$ ,  $J=5\text{ Hz}$ ), 2.75-2.9 (2H, m), 2.9-3.2 (4H, m), 3.25 (2H, dd,  $J=13\text{ Hz}$ ,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.25-3.4 (1H, nd), 3.5-3.65 (2H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.69 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ), 8.4-8.5 (1H, br. s), 10.3-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3254, 2558, 2470

, 1630.

実施例45

3-[4-(4-メトキシチオフエン-3-カルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-365)

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(213mg)と4-メトキシチオフエン-3-カルボン酸(130mg)を実施例31a及び31bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(198mg, 57%)を得た。

融点 : 172-177℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.7(3H, m), 1.7-1.85(2H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=4Hz), 2.7-2.9(2H, m), 2.95-3.2(4H, m), 3.25-3.45(3H, nd), 3.45-3.65(2H, m), 3.88(3H, s), 4.07(1H, d, J=12Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.76(1H, d, J=4Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 7.81(1H, t, J=6Hz), 8.00(1H, d, J=4Hz), 10.3-10.6(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3403, 3339, 2562, 2465, 1642.

## 実施例 46

3-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン  
一塩酸塩 (例示化合物番号: 2-3)

(a) 3-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(105mg)及び3-(4-ブロモブチル)チアゾリジン-2,4-ジオン(140mg)をDMF(2ml)に溶解させ、炭酸カリウム(68mg)を加えて、100℃で1時間攪拌した。冷却後、酢酸エチルを加えた後、水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液; 酢酸エチル)を用いて精製し、目的化合物(198mg, 99%)を淡赤色油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 1.45-2.0(6H, m), 1.91(1H, t, J=11Hz), 2.19(1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.38(2H, t, J=7Hz), 2.6-2.75(1H, m), 2.75-3.1(5H, m), 3.67(2H, t, J=7Hz), 3.75(1H, d, J=11Hz), 3.94(2H, s), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.79(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.08(1H, t, J=8Hz)。

(b) 3-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

3-[4-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(180mg)をエーテル(5ml)及び酢酸エチル(2ml)の混合溶媒に溶解させ、4N塩化水素-酢酸エチル溶液(120μl)の酢酸エチル(1ml)溶液

を滴下した。室温で30分攪拌後、析出した結晶を濾取、乾燥させ、目的化合物(144.6mg, 73%)を得た。

融点 : 176-181℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.8 (5H, m), 1.9-2.0 (2H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9 (2H, m) 3.0-3.2 (4H, m), 3.25-3.45 (1H, nd), 3.45-3.6 (4H, m), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 4.21 (2H, s), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 10.3-10.5 (1H, br. s) ;

IRスペクトル(ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>) : 2352, 1752, 1678.

#### 実施例47

3-[3-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)プロピル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン  
フマル酸塩 (例示化合物番号: 2-2)

(a) 3-[3-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)プロピル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(140mg)及び3-(3-プロモプロピル)チアゾリジン-2,4-ジオン(178mg)を、実施例46aと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(206mg, 80%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>) δ ppm : 1.6-1.95 (5H, m), 2.12 (1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.42 (2H, t, J=7Hz), 2.6-3.05 (6H, m), 3.7-3.8 (1H, nd), 3.74 (2H, t, J=7Hz), 3.91 (2H, s), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H,



d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=8\text{ Hz}$ ).

(b) 3-[3-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)プロピル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン フマル酸塩

3-[3-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)プロピル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (100mg) をメタノール (5ml) に溶解させ、この溶液を室温攪拌下でフマル酸 (34mg) のメタノール (2ml) 溶液に加え、室温で15分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にエーテル (15ml) を加えた後、1時間超音波処理し、析出した結晶を濾取して、目的化合物 (105.8mg, 79%) を得た。

融点 : 163-165℃ ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.55-1.65 (1H, m), 1.70 (2H, quint,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.78 (2H, t,  $J=11\text{ Hz}$ ), 1.85 (1H, ddd,  $J=13\text{ Hz}$ ,  $J=6\text{ Hz}$ ,  $J=3\text{ Hz}$ ), 2.04 (1H, dt,  $J=11\text{ Hz}$ ,  $J=3\text{ Hz}$ ), 2.34 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 2.55-2.62 (1H, m), 2.65 (1H, dd,  $J=12\text{ Hz}$ ,  $J=3\text{ Hz}$ ), 2.75-2.95 (4H, m), 3.57 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, s), 6.60 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.62 (2H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2549, 2463, 1746, 1679.

#### 実施例48

3-[5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ペンチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 2-4)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(137mg)と3-(5-プロモベンチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン(194mg)を実施例46a及び46bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(180mg, 71%)を得た。

融点 : 161-164℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.2-1.35(2H, m), 1.5-1.8(5H, m), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9(2H, m), 3.0-3.15(4H, m), 3.2-3.4(1H, nd), 3.45-3.6(4H, m), 4.07(1H, d, J=10Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.90(1H, d, J=8Hz), 6.97(1H, d, J=7Hz), 7.06(1H, t, J=8Hz), 10.4-10.6(1H, br. s) ;

IRスペクトル(KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 2452, 1741, 1677

#### 実施例49

3-[4-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 一塩酸塩 (例示化合物番号: 2-27)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(163mg)と3-(4-プロモブチル)-5, 5-ジメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン(243mg)を実施例46a及び46bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(149.8mg, 56%)を得た。

融点 : 155-160℃ ;

NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.5-1.8(5H, m), 1.66(6H, s), 1.9-2.0(1H, m), 2.66(1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.73-2.9(2H, m), 2.9-3.2(4H, m), 3.2-3.4(1H, nd), 3.43-3.63(4

H, m), 4.07 (1H, d, J=11Hz), 6.69 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.97 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 10.7-10.9 (1H, br. s) :

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2547, 2458, 1747, 1679.

#### 実施例50

3-[4-(5-イソプロピル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 2-34)

2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (186mg) と 3-(4-ブロムブチル)-5-イソプロピルチアゾリジン-2,4-ジオン (305mg) を実施例46a及び46bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (96.4mg, 24%) を得た。

融点 : 164-167℃ ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 0.88 (3H, d, J=7Hz), 0.99 (3H, d, J=7Hz), 1.5-1.75 (5H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=16Hz, J=5Hz), 2.75-2.9 (2H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 3.2-3.4 (2H, nd), 3.45-3.6 (2H, nd), 4.08 (1H, d, J=9Hz), 4.71 (1H, d, J=4Hz), 6.70 (1H, t, J=7Hz), 6.90 (1H, d, J=8Hz), 6.98 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 10.35-10.55 (1H, br. s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2556, 2464, 1747, 1679.

#### 実施例51

3-(3-フタルイミドプロピル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒド

ロー1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン

(例示化合物番号: 2-45)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン (240mg) とN-(3-ブロモプロピル) フタルイミド (342mg) を実施例1aと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (453mg, 95%) を黄色油状物質として得た。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 1.6-2.0 (7H, m), 2.05-2.2 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 2.5-3.0 (6H, m), 3.68 (1H, d, J=13Hz), 3.79 (2H, t, J=7Hz), 6.67 (1H, t, J=7Hz), 6.73 (1H, d, J=8Hz), 6.95 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m).

#### 実施例52

3-(2-フタルイミドエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン

(例示化合物番号: 2-44)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン (410mg) とN-(2-ブロモエチル) フタルイミド (560mg) を実施例1aと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (580mg, 74%) を得た。

融点 : 129-132℃ ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 1.65-1.95 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=11Hz), 2.27 (1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.66 (2H, t, J=6Hz), 2.7-3.0 (5H, m), 3.0-3.15 (1H, m), 3.70 (1H, d, J=12Hz), 3.86 (2H, t, J=7Hz), 6.67 (1H, t, J=7Hz), 6.76 (1H, d, J=8Hz), 6.96 (1H, d, J=7Hz), 7.06 (1H, t, J=8Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.8-7.9 (2H, m).

. 9 (2 H, m) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 1770, 1709.

#### 実施例 53

3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンゾキサジン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-30)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[2, 1-c]-1, 4-ベンゾキサジンとN-(4-プロモブチル)フタルイミドを実施例1a、参考例1、実施例2a次いで2bと同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物を無色針状晶として得た。

融点 : 189-191℃。

#### 実施例 54

3-(4-フェニルカルバモイルブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 二塩酸塩

(例示化合物番号: 3-3)

2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (162 mg) と4-フェニルカルバモイルブチルプロミド (220 mg) をイソプロパノール (15 ml) に溶解させ、炭酸ナトリウムを加えて、8時間加熱還流させた。冷却後濾過し、減圧下溶媒を留去し得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 10% エタノール/塩化メチレン溶液) を用いて精製し、過剰の10N塩酸/メタノール溶液を加え室温で30分間放置した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエタノールを用いて再結晶化させ、目的化合物 (230 mg, 61%) を無色針状晶として得た。

融点 : 218℃ (分解) ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.5-1.7 (3 H, m), 1.7-1.9 (2 H, m), 1.9-2.0 (1 H, m), 2.40 (

2 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.6–2.9 (3 H, m), 3.0–3.2 (4 H, m), 3.4–3.6 (3 H, m), 4.06 (1 H, d,  $J=11.9$  Hz), 6.69 (1 H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.89 (1 H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.9–7.2 (3 H, m), 7.29 (2 H, t,  $J=7.3$  Hz,  $J=8.6$  Hz), 7.45 (1 H, br. s), 7.63 (2 H, d,  $J=7.9$  Hz), 10.08 (1 H, s), 11.00 (1 H, br. s).

#### 実施例 55

(-) -3-(4-フルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 2-46)

(-) -2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.71 g)、N-(4-ブロムブチル)フルイミド (1.07 g) 及び炭酸カリウム (0.52 g) を実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (1.26 g, 85%) を得た。

旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-6.8^\circ$  ( $C=1.08$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2946, 2824, 1771, 1712, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.53–1.95 (6 H, m), 1.92 (1 H, t,  $J=10.9$  Hz), 2.18 (1 H, dt,  $J=2.9$  Hz,  $J=11.2$  Hz), 2.38 (2 H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.65–2.75 (1 H, m), 2.75–2.95 (3 H, m), 2.95–3.08 (2 H, m), 3.65–3.80 (1 H, nd), 3.74 (2 H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.68 (1 H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.78 (1 H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.97 (1 H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.08 (1 H, t,  $J=8.2$  Hz), 7.67–7.76 (2 H, m), 7.80–7.90 (2 H, m)。

#### 実施例 56

(+) -3-(4-フルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサ

サヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 2-46)

(+)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(0.90g)、N-(4-プロモブチル)フタルイミド(1.41g)及び炭酸カリウム(0.66g)を実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(1.57g, 84%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +9.7° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 2948, 2825, 1772, 1713, 1605 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.53-1.96 (6H, m), 1.91 (1H, t, J=10.9Hz), 2.18 (1H, dt, J=2.9Hz, J=11.2Hz), 2.38 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 2.75-2.95 (3H, m), 2.95-3.09 (2H, m), 3.60-3.85 (1H, nd), 3.74 (2H, t, J=7.0Hz), 6.69 (1H, t, J=7.2Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz), 6.97 (1H, d, J=7.2Hz), 7.08 (1H, t, J=8.2Hz), 7.68-7.75 (2H, m), 7.82-7.88 (2H, m)。

#### 実施例 57

(-)-3-(2-フタルイミドエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 2-44)

(-)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(0.82g)、N-(2-プロモエチル)フタルイミド(1.2g)及び炭酸カリウム(0.61g)を実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.93g, 59%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : -3.9° (C=1.02, CHCl<sub>3</sub>) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 2932, 2818, 1767,

1708, 1604:

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.65-2.05 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.27 (1H, dt, J=3.1 Hz, J=11.3 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-3.00 (5H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.70 (1H, d, J=11.8 Hz), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.67 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.68-7.79 (2H, m), 7.81-7.90 (2H, m).

実施例58

(+)-3-(2-フタルイミドエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(例示化合物番号: 2-44)

(+)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.75 g)、N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (1.11 g) 及び炭酸カリウム (0.55 g) を実施例1(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (1.21 g, 84%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +4.5° (C=1.00, CHCl<sub>3</sub>) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup>: 2932, 2819, 1767, 1709, 1604 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.65-2.05 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=10.8 Hz), 2.28 (1H, dt, J=3.1 Hz, J=11.3 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.70-3.00 (5H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.71 (1H, d, J=11.8 Hz), 3.86 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.68 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.67-7.78 (2H, m), 7.82-7.91 (2H, m).



## 実施例 59

(-) - 3 - [ 4 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン 一塩酸塩 (例示化合物番号 : 2 - 27)

(a) (-) - 3 - [ 4 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン

(-) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン ( 0.31 g )、3 - ( 4 - プロモブチル ) - 5, 5 - ジメチルチアゾリジン - 2, 4 - ジオン ( 0.46 g ) 及び炭酸カリウム ( 0.23 g ) を実施例 46 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 ( 0.53 g, 83% ) を得た。

比旋光度 (  $[\alpha]_D^{24}$  ) :  $-7.0^\circ$  (  $C=0.99$ , EtOH ) ;

IR スペクトル ( CHCl<sub>3</sub> )  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2946, 2824, 1746, 1681, 1602 ;

NMR スペクトル ( CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  ppm : 1.46 - 2.00 ( 3H, m ), 1.70 ( 6H, s ), 1.90 ( 2H, t,  $J=10.7$  Hz ), 2.18 ( 1H, dt,  $J=3.1$  Hz,  $J=11.4$  Hz ), 2.38 ( 2H, t,  $J=7.3$  Hz ), 2.65 - 3.08 ( 6H, m ), 3.65 ( 2H, t,  $J=7.1$  Hz ), 3.75 ( 1H, dt,  $J=2.6$  Hz,  $J=11.8$  Hz ), 6.69 ( 1H, t,  $J=7.2$  Hz ), 6.79 ( 1H, d,  $J=8.2$  Hz ), 6.98 ( 1H, d,  $J=7.2$  Hz ), 7.09 ( 1H, t,  $J=8.2$  Hz ) .

(b) (-) - 3 - [ 4 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン 一塩酸塩

(-) - 3 - [ 4 - ( 5, 5 - ジメチル - 2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ

121

[1, 2-a]キノリン (0.46 g) を実施例 46 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.39 g, 定量的) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-10.2^\circ$  (C=1.00, EtOH);

融点 :  $169-172^\circ\text{C}$  ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2930, 2559, 2466, 1743, 1683 ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.54-1.73 (5 H, m), 1.66 (6 H, s), 1.93-1.99 (1 H, m), 2.66 (1 H, dt,  $J=4.5\text{ Hz}$ ,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 2.76-2.86 (2 H, m), 2.95-3.20 (4 H, m), 3.20-3.40 (1 H, nd), 3.40-3.60 (4 H, m), 4.07 (1 H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 6.69 (1 H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.90 (1 H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.97 (1 H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1 H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.63 (1 H, brs)。

#### 実施例 60

(+)-3-[4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩 (例示化合物番号: 2-27)

(a) (+)-3-[4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(+)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.19 g)、3-(4-プロモブチル)-5,5-ジメチルチアゾリジン-2,4-ジオン (0.34 g) 及び炭酸カリウム (0.17 g) を実施例 46 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.31 g, 79%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $+8.5^\circ$  (C=1.00, EtOH);

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2946, 2824, 17

47, 1681, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.45-1.99 (3H, m), 1.70 (6H, s), 1.90 (2H, t, J=10.7 Hz), 2.18 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.4 Hz), 2.38 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.65-3.08 (6H, m), 3.65 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.75 (1H, dt, J=2.6 Hz, J=11.9 Hz); 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.2 Hz).

(b) (+)-3-[4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(+)-3-[4-(5,5-ジメチル-2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.28 g) を実施例46 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.30 g, 定量的) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +10.5° (C=1.00, EtOH) ;

融点 : 169-172°C ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup> : 2931, 2553, 2462, 1744, 1679 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.54-1.74 (5H, m), 1.66 (6H, s), 1.94-1.99 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=4.6 Hz, J=16.1 Hz), 2.76-2.84 (2H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.20-3.40 (1H, nd), 3.40-3.60 (4H, m), 4.07 (1H, d, J=12.6 Hz), 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz), 10.90 (1H, brs)。

## 実施例 61

(-) - 3 - [ 4 - ( 2, 4 - ジフルオロベンズアミド ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン  
一塩酸塩 ( 例示化合物番号 : 1 - 55 )

( a ) ( - ) - 3 - [ 4 - ( 2, 4 - ジフルオロベンズアミド ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン

( - ) - 3 - ( 4 - アミノブチル ) - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン ( 0.30 g )、塩化 2, 4 - ジフルオロベンゾイル ( 0.16 ml ) 及びトリエチルアミン ( 0.19 ml ) を実施例 2 ( a ) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 ( 0.36 g, 78 % ) を得た。

比旋光度 (  $[\alpha]_D^{25}$  ) :  $-9.2^\circ$  (  $C=1.01$ , EtOH ) ;

IR スペクトル ( KBr )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3270, 2931, 2859, 2807, 2771, 1647, 1620, 1603 ;

NMR スペクトル ( CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  ppm : 1.56 - 1.90 ( 7H, m ), 2.18 ( 1H, dt,  $J=3.2$  Hz,  $J=11.5$  Hz ), 2.41 ( 2H, t,  $J=6.8$  Hz ), 2.65 - 3.05 ( 6H, m ), 3.51 ( 2H, q,  $J=5.9$  Hz ), 3.72 - 3.77 ( 1H, m ), 6.69 ( 1H, t,  $J=7.3$  Hz ), 6.77 - 7.15 ( 6H, m ), 8.05 - 8.15 ( 1H, m ).

( b ) ( - ) - 3 - [ 4 - ( 2, 4 - ジフルオロベンズアミド ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン 一塩酸塩

( - ) - 3 - [ 4 - ( 2, 4 - ジフルオロベンズアミド ) ブチル ] - 2, 3, 4, 4 a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラジノ [ 1, 2 - a ] キノリン ( 0.31 g ) を実施例 2 ( b ) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 ( 0.25 g, 74 % ) を得た。

124

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-9.1^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) :

融点 :  $160-165^\circ\text{C}$  :

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3246, 2939, 2476, 1659, 1618, 1602 :

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.53-1.68 (3H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 1.95-2.00 (1H, m), 2.67 (1H, dt,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $J=16.1\text{Hz}$ ), 2.76-2.86 (2H, m), 3.00-3.19 (4H, m), 3.29 (2H, dd,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 3.30-3.40 (1H, nd), 3.54 (2H, t,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dt,  $J=2.3\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, ddd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, dt,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 10.78 (1H, brs)。

#### 実施例62

(+) - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロベンズアミド) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン  
一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-55)

(a) (+) - 3 - [4 - (2, 4 - ジフルオロベンズアミド) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン

(+) - 3 - (4 - アミノブチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン (0.30g)、塩化2, 4 - ジフルオロベンゾイル (0.15ml) 及びトリエチルアミン (0.16ml) を実施例2 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.41g, 89%) を得た。

125

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +8.2° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3269, 2931, 2859, 2807, 2771, 1646, 1620, 1603 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.94 (7H, m), 2.18 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.5 Hz), 2.41 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.65-3.03 (6H, m), 3.51 (2H, q, J=5.9 Hz), 3.71-3.77 (1H, m), 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.77-7.11 (6H, m), 8.05-8.14 (1H, m) .

(b) (+)-3-[4-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(+)-3-[4-(2,4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.38 g) を実施例 2 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.41 g, 定量的) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +8.2° (C=1.00, EtOH) ;

融点 : 154-156°C ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3244, 2940, 2476, 1659, 1618, 1601 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.53-1.67 (3H, m), 1.75-1.83 (2H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=4.6 Hz, J=16.1 Hz), 2.76-2.86 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.29 (2H, dd, J=6.7 Hz, J=12.9 Hz), 3.30-3.40 (1H, nd), 3.54 (2H, t, J=12.4 Hz), 4.08 (1H, d, J=11.4 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J

= 8.3 Hz), 7.17 (1H, dt, J=2.6 Hz, J=8.5 Hz), 7.36 (1H, ddd, J=2.0 Hz, J=9.3 Hz, J=10.5 Hz), 7.70 (1H, dt, J=6.8 Hz, J=8.5 Hz), 8.41 (1H, t, J=5.0 Hz), 10.75 (1H, brs).

### 実施例 63

(-) -3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-25)

(a) (-) -3-(4-ベンズアミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(-) -3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.30 g)、塩化ベンゾイル (0.15 ml) 及びトリエチルアミン (0.19 ml) を実施例 2 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.37 g, 88%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : -8.9° (C=1.04, EtOH) ;

IR スペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3278, 2930, 2860, 2810, 1638, 1602 ;

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.80 (5H, m), 1.80-1.86 (1H, m), 1.89 (1H, t, J=10.9 Hz), 2.18 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.3 Hz), 2.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.69 (1H, ddd, J=16.0 Hz, J=5.2 Hz, J=3.7 Hz), 2.75-2.92 (3H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.51 (2H, q, J=6.1 Hz), 3.74 (1H, dt, J=2.8 Hz, J=12.3 Hz), 6.64 (1H, brs), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.35-7.50 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=6.

7 Hz)。

(b) (−)−3−(4−ベンズアミドブチル)−2, 3, 4, 4a, 5, 6−ヘキサヒドロ−1H−ピラジノ[1, 2−a]キノリン 一塩酸塩

(−)−3−(4−ベンズアミドブチル)−2, 3, 4, 4a, 5, 6−ヘキサヒドロ−1H−ピラジノ[1, 2−a]キノリン (0.35 g) を実施例 2 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.31 g, 80 %) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-9.2^\circ$  (C=1.00, EtOH) ;

融点 :  $176-179^\circ\text{C}$  ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3306, 2944, 2587, 2473, 1655, 1602, 1578 ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.55−1.67 (3 H, m), 1.75−1.83 (2 H, m), 1.95−1.99 (1 H, m), 2.66 (1 H, dt,  $J=4.5\text{ Hz}$ ,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 2.76−2.87 (2 H, m), 3.00−3.20 (4 H, m), 3.24−3.45 (3 H, m), 3.52−3.58 (2 H, m), 4.07 (1 H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 6.69 (1 H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.90 (1 H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.97 (1 H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1 H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.47 (2 H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.53 (1 H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.87 (2 H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 8.57 (1 H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 10.70 (1 H, brs)。

#### 実施例 64

(+)−3−(4−ベンズアミドブチル)−2, 3, 4, 4a, 5, 6−ヘキサヒドロ−1H−ピラジノ[1, 2−a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号 : 1−25)

(a) (+)−3−(4−ベンズアミドブチル)−2, 3, 4, 4a, 5, 6−ヘキサヒドロ−1H−ピラジノ[1, 2−a]キノリン

(+)−3−(4−アミノブチル)−2, 3, 4, 4a, 5, 6−ヘキサヒド



ロー1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(0.24g)、塩化ベンゾイル(0.11ml)及びトリエチルアミン(0.13ml)を実施例2(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.29g, 86%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +10.1° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  : 3276, 2930, 2861, 2810, 1637, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-1.80 (5H, m), 1.80-1.86 (1H, m), 1.89 (1H, t, J=10.9 Hz), 2.18 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.3 Hz), 2.42 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.69 (1H, ddd, J=16.0 Hz, J=5.2 Hz, J=3.7 Hz), 2.75-2.92 (3H, m), 2.92-3.02 (2H, m), 3.50 (2H, q, J=6.1 Hz), 3.74 (1H, dt, J=2.8 Hz, J=12.3 Hz), 6.65 (1H, brs), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.37-7.51 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=6.7 Hz)。

(b) (+)-3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン 塩酸塩

(+)-3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(0.27g)を実施例2(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.30g, 定量的)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +8.6° (C=1.02, EtOH) ;

融点 : 179-181°C ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$  : 3303, 2943, 2577, 2469, 1653, 1602, 1578 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm : 1.54-1.67 (3 H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=4.5 Hz, J=16.1 Hz), 2.76-2.87 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.27-3.45 (3H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=9.9 Hz), 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.47 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.86 (2H, d, J=7.3 Hz), 8.56 (1H, t, J=5.5 Hz), 10.50 (1H, brs).

#### 実施例65

(-) -3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-283)

(a) (-) -3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(-) -3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.27 g)、塩化2-テノイル (0.14 ml) 及びトリエチルアミン (0.32 ml) を実施例2(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.33 g, 84%) を得た。

比旋光度 ([α]<sub>D</sub><sup>23</sup>) : -8.5° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr) ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup> : 3289, 2939, 2815, 1625, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.71-1.94 (2H, m), 2.05 (1H, t, J=10.6 Hz), 2.33 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.4 Hz), 2.63 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.68-3.10 (6H, m), 3.56 (2H, q, J=5.6 Hz), 3.

8.0 (1H, dt,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, brs), 6.81 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.98–7.13 (3H, m), 7.45–7.50 (2H, m)。

(b) (–)–3–[2–(2-テノイルアミノ)エチル]–2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン  
一塩酸塩

(–)–3–[2–(2-テノイルアミノ)エチル]–2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン (0.29g) を実施例2 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.24g, 77%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-2.2^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;

融点 :  $185-191^\circ\text{C}$  (分解) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$  : 3276, 2938, 2920, 2590, 1645, 1602 ;

NMRスペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 1.57–1.66 (1H, m), 1.80–1.99 (1H, m), 2.67 (1H, dt,  $J=4.5\text{ Hz}$ ,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 2.81 (1H, ddd,  $J=5.5\text{ Hz}$ ,  $J=10.9\text{ Hz}$ ,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 2.91 (1H, q,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 3.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.60 (3H, nd), 3.60–3.80 (4H, m), 4.11 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, t,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, brs), 10.35 (1H, brs)。

#### 実施例66

(+)–3–[2–(2-テノイルアミノ)エチル]–2, 3, 4, 4a, 5

、6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-283)

(a) (+)-3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(+)-3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(0.25g)、塩化2-テノイル(0.14ml)及びトリエチルアミン(0.18ml)を実施例2(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.32g, 87%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +8.8° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3287, 2936, 2815, 1630, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.73-1.95 (2H, m), 2.05 (1H, t, J=10.6Hz), 2.33 (1H, dt, J=3.2Hz, J=11.4Hz), 2.62 (2H, t, J=6.0Hz), 2.67-3.10 (6H, m), 3.56 (2H, q, J=5.6Hz), 3.80 (1H, dt, J=2.7Hz, J=11.6Hz), 6.73 (1H, t, J=7.3Hz), 6.75 (1H, brs), 6.82 (1H, d, J=8.1Hz), 6.98-7.14 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m)。

(b) (+)-3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン  
一塩酸塩

(+)-3-[2-(2-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(0.31g)を実施例2(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.34g, 定量的)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +2.3° (C=1.01, EtOH) ;

融点 : 185-190℃ (分解) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3264, 2941, 2922, 2556, 1644, 1602 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.59-1.69 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=4.5 Hz, J=16.2 Hz), 2.81 (1H, ddd, J=5.5 Hz, J=10.9 Hz, J=16.2 Hz), 2.91 (1H, q, J=10.3 Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.60 (3H, nd), 3.60-3.80 (4H, m), 4.11 (1H, d, J=10.1 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, t, J=4.3 Hz), 7.79 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.89 (1H, d, J=3.4 Hz), 8.98 (1H, brs), 10.71 (1H, brs)。

#### 実施例67

(-) -3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1-343)

(a) (-) -3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(-) -3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.26 g)、3-テノイル酸 (0.15 g)、シアノホスホン酸ジエチル (0.18 ml) 及びトリエチルアミン (0.32 ml) を実施例31(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.23 g, 61%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : -8.7° (C=1.05, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3285, 2936, 2812, 1639, 1603 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.75-1.94 (2H, m), 2.04 (1H, t, J=10.6 Hz), 2.32 (1H, dt, J=3.1 Hz, J=11.4 Hz), 2.63 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.69-3.05 (6H, m), 3.57 (2H, q, J=5.7 Hz), 3.80 (1H, dt, J=2.7 Hz, J=11.6 Hz), 6.72 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.70 (1H, brs), 6.81 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.32-7.38 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J=1.3 Hz, J=3.2 Hz)。

(b) (-)-3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩

(-)-3-[2-(3-テノイルアミノ)エチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.22 g) を実施例31(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.17 g, 71%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_{D^{25}}$ ) : -2.7° (C=1.04, EtOH) ;

融点 : 171-177℃ ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3277, 3058, 2938, 2584, 1650, 1603 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.57-1.68 (1H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=4.5 Hz, J=16.1 Hz), 2.81 (1H, ddd, J=5.5 Hz, J=10.9 Hz, J=16.2 Hz), 2.91 (1H, q, J=11.1 Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-3.60 (3H, nd), 3.60-3.80 (4H, m), 4.10 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz)

), 7.57 (1H, dd, J=1.0 Hz, J=5.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J=3.0 Hz, J=4.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.76 (1H, brs), 10.51 (1H, brs).

#### 実施例 68

(+) - 3 - [2 - (3 - テノイルアミノ) エチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン 一塩酸塩

(例示化合物番号: 1 - 343)

(a) (+) - 3 - [2 - (3 - テノイルアミノ) エチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン

(+) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン (0.25 g)、3 - テノイル酸 (0.15 g)、シアノホスホン酸ジエチル (0.18 ml) 及びトリエチルアミン (0.16 ml) を実施例 31 (a) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.27 g, 73%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +9.4° (C=1.00, EtOH) ;

IR スペクトル (KBr)  $\nu_{max}$ , cm<sup>-1</sup> : 3287, 2936, 2813, 1639, 1603 ;

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.76 - 1.93 (2H, m), 2.05 (1H, t, J=10.6 Hz), 2.33 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.4 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.68 - 3.07 (6H, m), 3.57 (2H, q, J=5.7 Hz), 3.80 (1H, dt, J=2.7 Hz, J=11.6 Hz), 6.71 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.76 (1H, brs), 6.81 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.10 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.31 - 7.38 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J=1.3 Hz, J=3.2 Hz)。

(b) (+) - 3 - [2 - (3 - テノイルアミノ) エチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン

## 一塩酸塩

(+) - 3 - [2 - (3 - テノイルアミノ) エチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン (0.26 g) を実施例 31 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.29 g, 定量的) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) : +2.5° (C=1.00, EtOH) ;

融点 : 174 - 178°C ;

IR スペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3281, 3057, 2941, 2554, 1651, 1602 ;

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.59 - 1.69 (1H, m), 1.90 - 2.05 (1H, m), 2.67 (1H, dt, J=4.5 Hz, J=16.0 Hz), 2.81 (1H, ddd, J=5.5 Hz, J=10.9 Hz, J=16.2 Hz), 2.91 (1H, q, J=11.1 Hz), 3.00 - 3.20 (2H, m), 3.20 - 3.60 (3H, nd), 3.60 - 3.80 (4H, m), 4.11 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.57 (1H, dd, J=1.0 Hz, J=5.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J=3.0 Hz, J=4.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.79 (1H, brs), 10.64 (1H, brs)。

## 実施例 69

(-) - 3 - [4 - (2 - ピラジンカルボニルアミノ) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン  
一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-248)

(a) (-) - 3 - [4 - (2 - ピラジンカルボニルアミノ) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2 - a] キノリン

(-) - 3 - (4 - アミノブチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒド



ロー1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(0.47g)、塩化-2-ピラジノイル(0.31g)及びトリエチルアミン(0.30ml)を実施例2(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.55g, 83%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-9.2^\circ$  (C=1.02, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3312, 2936, 2812, 1656, 1603 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-2.00 (7H, m), 2.20 (1H, J=3.2Hz, J=11.4Hz), 2.42 (2H, t, J=7.0Hz), 2.62-3.13 (6H, m), 3.54 (2H, q, J=6.3Hz), 3.76 (1H, dt, J=2.6Hz, J=11.8Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3Hz), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3Hz), 7.06 (1H, t, J=8.1Hz), 7.99 (1H, brs), 8.50 (1H, dd, J=1.5Hz, J=2.4Hz), 8.74 (1H, d, J=2.4Hz), 9.41 (1H, d, J=1.5Hz)。

(b) (一)-3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン 塩酸塩

(一)-3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ〔1, 2-a〕キノリン(0.44g)を実施例2(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.48g, 定量的)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-9.8^\circ$  (C=1.02, EtOH) ;

融点 : 190-194℃ (分解) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  : 3365, 2928, 2591, 1664, 1603 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.56-1.68 (3

## 137

H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.66 (1H, dt,  $J=4.6\text{ Hz}$ ,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 2.75-2.86 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.20-3.45 (3H, nd), 3.45-3.65 (2H, m), 4.07 (1H, d,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 9.04 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 10.63 (1H, brs).

## 実施例70

(+) - 3 - [4 - (2-ピラジンカルボニルアミノ) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン一塩酸塩 (例示化合物番号: 1-248)

(a) (+) - 3 - [4 - (2-ピラジンカルボニルアミノ) ブチル] - 2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン

(+) - 3 - (4-アミノブチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン (0.13g)、塩化-2-ピラジノイル (0.08g) 及びトリエチルアミン (0.08ml) を実施例2(a)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.16g, 86%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_{D^{25}}$ ) : +9.3° (C=1.04, EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3316, 2936, 2812, 1656, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.55-2.00 (7H, m), 2.20 (1H,  $J=3.2\text{ Hz}$ ,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 2.41 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.60-3.12 (6H, m), 3.54 (2H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, dt,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $J=11.8$

Hz), 6.70 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.98 (1H, brs), 8.50 (1H, dd, J=1.5 Hz, J=2.4 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.42 (1H, d, J=1.5 Hz)。

(b) (+)-3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン一塩酸塩

(+)-3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(0.11g)を実施例2(b)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(0.12g, 定量的)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +9.3° (C=0.99, EtOH) ;

融点 : 190-194℃ (分解) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3398, 2942, 2590, 1663, 1604 ;

NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm : 1.57-1.68 (3H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.66 (1H, dt, J=4.6 Hz, J=16.2 Hz), 2.75-2.86 (2H, m), 3.00-3.20 (4H, m), 3.20-3.45 (3H, nd), 3.45-3.65 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=1.4 Hz), 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.74 (1H, t, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.3 Hz), 9.04 (1H, t, J=6.0 Hz), 9.20 (1H, d, J=1.4 Hz), 10.70 (1H, brs)。

## 参考例 1

3-(4-アミノブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン

3-(4-フタルイミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(0.8g)をエタノール(20ml)に溶解させ、80%ヒドラジン水和物(250 $\mu$ l)を加え、15.5時間加熱還流した。減圧下溶剤を留去し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、塩化メチレンで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥後、減圧下溶剤を留去し、目的化合物(0.49g, 92%)を油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.4-1.7(4H, nd), 1.7-2.0(2H, m), 1.90(1H, t, J=11Hz), 2.18(1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.38(2H, t, J=7Hz), 2.65-3.1(6H, m), 2.73(2H, t, J=7Hz), 3.76(1H, d, J=12Hz), 6.69(1H, t, J=7Hz), 6.80(1H, d, J=8Hz), 6.98(1H, d, J=7Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz)。

## 参考例 2

3-(3-アミノプロピル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン

3-(3-フタルイミドプロピル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(426mg)、80%ヒドラジン水和物(107 $\mu$ l)を参考例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(209mg, 75%)を黄色油状物質として得た。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.6-1.95(4H, m), 1.90(1H, t, J=11Hz), 2.18(1H, dt, J=11Hz, J=3Hz), 2.44(2H, t, J=7Hz), 2.65-3.1(6H, m), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.76(1H, dt, J=1

2 H z,  $J=3$  H z), 6.69 (1 H, t,  $J=7$  H z), 6.79 (1 H, d,  $J=8$  H z), 6.98 (1 H, d,  $J=7$  H z), 7.08 (1 H, t,  $J=8$  H z)。

### 参考例 3

3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

3-(2-フタルイミドエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.53 g) と 80% ヒドラジン水和物 (180  $\mu$ l) を参考例 1 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.28 g, 83%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.65-2.0 (2 H, m), 1.96 (1 H, t,  $J=11$  H z), 2.24 (1 H, dt,  $J=11$  H z,  $J=3$  H z), 2.45 (2 H, t,  $J=6$  H z), 2.65-2.75 (1 H, m), 2.75-3.1 (5 H, m), 2.83 (2 H, t,  $J=6$  H z), 3.75 (1 H, d,  $J=12$  H z), 6.69 (1 H, t,  $J=7$  H z), 6.80 (1 H, d,  $J=8$  H z), 6.98 (1 H, d,  $J=7$  H z), 7.09 (1 H, t,  $J=8$  H z)。

### 参考例 4

3-(4-ブロモブチル)-5,5-ジメチルチアゾリジン-2,4-ジオン  
5,5-ジメチルチアゾリジン-2,4-ジオン (1.5 g) と 1,4-ジブロモブタン (10.8 g) を DMF (30 ml) に溶解させ、氷冷攪拌下、55% 油性水素化ナトリウム (450 mg) を少量ずつ加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を食塩水中にあけた後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; ヘキサン、次いでヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) を用いて精製し、目的化合物 (1.89 g, 65%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.7-1.95 (4 H, m

), 1.71 (6H, s), 3.42 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.65 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1748, 1683.

#### 参考例5

3-(4-ブロモブチル)-5-イソプロピルチアゾリジン-2,4-ジオン  
5-イソプロピルチアゾリジン-2,4-ジオン (0.57g), 1,4-ジ  
ブロモブタン (3.9g) 及び55%油性水素化ナトリウム (160mg) を参  
考例4と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (740mg, 7  
0%) を油状物質として得た。

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.95 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.07 (3H, d,  $J=7\text{ Hz}$ ), 1.7-1.95 (4H, m),  
2.55-2.7 (1H, m), 3.42 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 3.6  
4 (2H, t,  $J=7\text{ Hz}$ ), 4.26 (1H, d,  $J=4\text{ Hz}$ ) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1749, 1683.

#### 参考例6

##### 4-フェニルカルバモイルブチルブロミド

アニリン (2.28ml) 及びトリエチルアミン (3.84ml) をテトラヒ  
ドロフラン (100ml) に溶解させ、氷冷攪拌下で塩化5-プロモバレル (5.00g) を滴下し、室温で2時間攪拌した。析出した結晶を濾去した後、減  
圧下で溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルに懸濁させた後、水洗し、有機  
層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。溶媒を減圧下留去し得られた残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル = 3  
: 1) を用いて精製し、目的化合物 (5.95g, 93%) を得た。

R<sub>f</sub> 値 : 0.5 (展開剤: ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.8-2.0 (4H, m)  
, 2.39 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.42 (2H,  
t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ )  
, 7.26-7.34 (2H, m), 7.43 (1H, br. s), 7.51

(2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

参考例 7

(-) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン

(a) (+) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン及び (-) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-カルボン酸 (30.7 g)、(S) - (-) - 1-フェニルエチルアミン (24.3 ml) 及びトリエチルアミン (26.4 ml) を塩化メチレン (150 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、シアノホスホン酸ジエチル (28.9 ml) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、(+)-2-[N-(1-フェニルエチル) カルバモイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (18.2 g, 37%) 及び (-)-2-[N-(1-フェニルエチル) カルバモイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (19.3 g, 40%) を得た。

(+) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの物理データ

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +80.6° ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3389, 2934, 1664, 1608 ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.48 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.85-1.97 (1H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.42-2.53 (1H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 3.95-4.25 (2H, m), 5.08-5.20 (1H, m), 6.66 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.73 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.97-7.08 (3H, m), 7.13-7.35 (5H, m)。

(-) - 2 - [N - (1 - フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリンの物理データ

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-30.0^\circ$  ( $C=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2980, 2943, 2857, 1683 ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.44 (3H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.85-2.00 (1H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.53-2.66 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.98 (1H, q,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, brs), 5.12-5.23 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.73 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.99-7.07 (3H, m), 7.25-7.37 (5H, m) .

(b) (-) - 2 - [N - (1 - フェニルエチル) アミノメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン

参考例 7 (a) で得られた (+) - 2 - [N - (1 - フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (10.77 g) を無水テトラヒドロフラン (150 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、氷冷攪拌下でボラン-メチルスルフィドコンプレックス (10.0M, 30 ml) を滴下し、室温で3日間攪拌した。6規定塩酸を加え過剰のボラン-メチルスルフィドコンプレックスを失活させた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて中和させ、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去することにより、目的化合物 (8.95 g, 88%) を無色の油状物質として得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-54.4^\circ$  ( $C=0.99$ ,  $\text{EtOH}$ ) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3408, 2963, 2932, 2846, 1605, 1584 ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.37 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.45-1.60 (1H, m), 1.80-1.89 (1H, m)



), 2.39 (1H, dd,  $J=9.2\text{ Hz}$ ,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 2.63-2.87 (3H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.79 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.30-4.53 (1H, brs), 6.50 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.91-6.99 (2H, m), 7.19-7.37 (5H, m)。

(c) (-)-2-[N-(1-フェニルエチル)-N'-ターシャリーブトキシカルボニルアミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例7(b)で得られた(-)-2-[N-(1-フェニルエチル)アミノメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(8.75g)をジオキサン(100ml)に溶解させ、室温攪拌下でジターシャリーブチルジカーボネート(8.5ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより目的化合物(9.01g, 75%)を無色の油状物質として得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-83.3^\circ$  ( $C=3.42$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup> : 2980, 2936, 1681, 1605 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.35-1.60 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.52 (3H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 2.53-2.63 (2H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.00-4.40 (1H, brs), 5.25-5.55 (1H, m), 6.42 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.87-6.96 (2H, m), 7.14-7.36 (5H, m)。

(d) (-)-3-(1-フェニルエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1-オキソピラジノ[1,2-a]キノリン

(-)-2-[N-(1-フェニルエチル)-N'-ターシャリーブトキシカ

ルボニルアミノメチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (9.0 g) をテトラヒドロフラン (90 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、氷冷攪拌下でピリジン (3.0 ml) 及び塩化クロロアセチル (2.2 ml) を滴下した後、室温で30分間攪拌した。反応液を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (50 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (5.6 g) を加えた後、50℃で1時間攪拌した。反応液を氷水中に注いだ後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより目的化合物 (6.08 g, 81%) を無色の粉末として得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-1.88^\circ$  ( $C=2.18$ , EtOH) ;

IRスペクトル ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 2980, 2809, 1650 ;

NMRスペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.41 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.81-1.91 (1H, m), 2.07-2.23 (1H, m), 2.54 (1H, dd,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 2.79-2.97 (3H, m), 3.26-3.45 (2H, m), 3.42 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.55-3.64 (1H, m), 7.03-7.20 (3H, m), 7.22-7.39 (5H, m), 7.92 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ) .

(e) (-)-3-(1-フェニルエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン

参考例7 (d) で得られた (-)-3-(1-フェニルエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-オキソピラジノ [1, 2-a] キノリン (6.0 g) を無水テトラヒドロフラン (180 ml) に溶解させ、窒素雰囲気下

、氷冷攪拌下でボラン-メチルスルフィドコンプレックス(10.0M, 20ml)を滴下し、室温で4日間攪拌した。反応終了後、6規定塩酸を用いて過剰のボラン-メチルスルフィドコンプレックスを失活させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて溶液のpHをアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、目的化合物(4.53g, 79%)を無色の粉末として得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-33.9^\circ$  ( $C=1.32$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2977, 2936, 2822, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, d, J=6.7Hz), 1.69-2.00 (3H, m), 2.10 (1H, dt, J=3.1Hz, J=10.9Hz), 2.65-2.95 (4H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 3.37 (1H, q, J=6.7Hz), 3.61-3.67 (1H, m), 6.67 (1H, t, J=7.3Hz), 6.73 (1H, d, J=8.3Hz), 6.97 (1H, d, J=7.3Hz), 7.05 (1H, t, J=8.3Hz), 7.21-7.39 (5H, m)。

(f) (-)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン

参考例7(e)で得られた(-)-3-(1-フェニルエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン(4.48g)をメタノール(75ml)に溶解させ、窒素雰囲気下、室温で10%パラジウム-炭素(4.5g)及びギ酸アンモニウム(4.8g)を加えた後、1時間加熱還流した。触媒を濾去した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に飽和食塩水を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去することにより、目的化合物(2.25g, 78%)を油状物質として得た。

147

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-20.3^\circ$  ( $C=0.97$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2948, 2839, 1603 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.49-1.99 (3H, m), 2.58-3.15 (8H, m), 3.75 (1H, dt,  $J=2.5$  Hz,  $J=11.8$  Hz), 6.70 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J=8.2$  Hz) .

#### 参考例 8

(+) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ [1, 2-a] キノリン

(a) (+) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) アミノメチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

参考例 7 (a) で得られた (-) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) カルバモイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (9.0 g) を参考例 7 (b) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (7.1 g, 83%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $+29.8^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;

IRスペクトル (KBr)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3413, 3395, 2958, 2925, 2842, 1604, 1583 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.38 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.49-1.66 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.44-2.84 (4H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.75 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 4.42 (1H, brs), 6.50 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 6.58 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.91-6.99 (2H, m), 7.21-7.37 (5H, m) .

(b) (-) - 2 - [N - (1-フェニルエチル) - N' - ターシャリーブトキシカルボニルアミノメチル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

参考例 8 (a) で得られた (+) - 2 - [N - (1 - フェニルエチル) アミノメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (6.01 g) を参考例 7 (c) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (7.2 g, 87%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $-15.8^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;  
IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3381, 2974, 2928, 2851, 1689, 1607 ;

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.24 - 1.72 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.53 (3H, d,  $J=8.5$  Hz), 1.78 - 1.88 (1H, m), 2.60 - 2.82 (2H, m), 2.95 - 3.45 (3H, m), 5.30 - 5.65 (1H, brs), 6.00 - 6.25 (1H, m), 6.54 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.86 - 6.93 (2H, m), 7.16 - 7.46 (5H, m)。

(c) (+) - 3 - (1 - フェニルエチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1 - オキソピラジノ [1, 2 - a] キノリン

参考例 8 (b) で得られた (-) - 2 - [N - (1 - フェニルエチル) - N' - ターシャリープトキシカルボニルアミノメチル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (5.40 g) を参考例 7 (d) と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (3.86 g, 86%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) :  $+20.3^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;  
IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 3620, 2979, 2937, 2900, 1650 ;

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.43 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.82 - 1.91 (2H, m), 2.31 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=12.0$  Hz), 2.81 - 3.02 (3H, m), 3.10 (1H, d,  $J=16.5$  Hz), 3.43 (1H, q,  $J=6.7$  Hz), 3.63 - 3.73 (1H, m), 3.77 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz,  $J=16.5$  Hz), 7.02 - 7.21 (3H, m), 7.25 - 7.50 (5H,

m), 8.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)。

(d) (-)-3-(1-フェニルエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

参考例8(c)で得られた(+)-3-(1-フェニルエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1-オキソピラジノ[1,2-a]キノリン(4.77g)を参考例7(e)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(4.02g, 88%)を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $-10.6^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2978, 2937, 2820, 1732, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.39 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.57-1.86 (3H, m), 2.24 (1H, dt,  $J=3.1$  Hz,  $J=11.3$  Hz), 2.59-2.99 (5H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.36 (1H, q,  $J=6.7$  Hz), 3.79 (1H, dt,  $J=2.8$  Hz,  $J=11.8$  Hz), 6.67 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.07 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 7.22-7.39 (5H, m)。

(e) (+)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

参考例8(d)で得られた(-)-3-(1-フェニルエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン(4.30g)、10%パラジウム-炭素(4.30g)及びギ酸アンモニウム(4.60g)を参考例7(f)と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物(2.18g, 79%)を得た。

旋光度 ( $[\alpha]_D^{24}$ ) :  $+22.0^\circ$  ( $C=1.00$ , EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2950, 2842, 1605 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.45-1.99 (3H, m), 2.58-3.16 (8H, m), 3.75 (1H, dt, J=2.5 Hz, J=11.7 Hz), 6.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.2 Hz)。

#### 参考例9

(-) -3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(-) -3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (1.20 g) 及び80%ヒドラジン水和物 (0.37 ml) を参考例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.66 g, 83%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : -10.3° (C=0.99, EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2941, 2849, 2824, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.40-1.66 (6H, nd), 1.66-1.94 (2H, m), 1.90 (1H, t, J=10.9 Hz), 2.18 (1H, dt, J=3.3 Hz, J=11.4 Hz), 2.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.65-3.10 (6H, m), 2.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.68 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.2 Hz)。

#### 参考例10

(+) -3-(4-アミノブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(+) -3-(4-フタルイミドブチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (1.20 g) 及び80%ヒ

ドラジン水和物 (0.45 ml) を参考例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.71 g, 89%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +10.2° (C=1.00, EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2941, 2849, 2823, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.40-1.66 (6H, nd), 1.66-1.95 (2H, m), 1.90 (1H, t, J=10.9 Hz), 2.19 (1H, dt, J=3.3 Hz, J=11.4 Hz), 2.38 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.65-3.10 (6H, m), 2.73 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.75 (1H, d, J=12.0 Hz), 6.67 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.07 (1H, t, J=8.2 Hz)。

#### 参考例11

(-) -3-(2-アミノエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン

(-) -3-(2-フタルイミドエチル)-2,3,4,4a,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-a]キノリン (0.88 g) 及び80%ヒドラジン水和物 (0.31 ml) を参考例1と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.54 g, 96%) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : -11.6° (C=1.29, EtOH) ;

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> : 2945, 2823, 1602 ;

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.49 (2H, brs), 1.68-1.99 (2H, m), 1.95 (1H, t, J=10.6 Hz), 2.23 (1H, dt, J=3.2 Hz, J=11.4 Hz), 2.44 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 2.75-3.10 (5H, m), 2.82 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.74 (1H, d



152

,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

## 参考例 12

(+) - 3 - (2 - アミノエチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2-a] キノリン

(+) - 3 - (2 - フタルイミドエチル) - 2, 3, 4, 4a, 5, 6 - ヘキサヒドロ - 1H - ピラジノ [1, 2-a] キノリン (0.80 g) 及び 80% ヒドラジン水和物 (0.32 ml) を参考例 1 と同様に反応させ、後処理することにより、目的化合物 (0.51 g, 定量的) を得た。

比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ ) : +12.6° (C=1.00, EtOH) ;

IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 2945, 2823, 1602 ;

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm : 1.58 (2H, brs), 1.68-2.01 (2H, m), 1.95 (1H, t,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 2.24 (1H, dt,  $J=3.2\text{ Hz}$ ,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 2.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.65-2.75 (1H, m), 2.75-3.10 (5H, m), 2.83 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.75 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 6.69 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, t,  $J=8.2\text{ Hz}$ ).

## 参考例 13

## 塩化 - 2 - ピラジノイル

2 - ピラジノカルボン酸 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (5 ml) に懸濁させ、窒素雰囲気下、氷冷攪拌下でジメチルホルムアミド (0.4 ml) 及びオキザリルクロリド (0.83 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、目的化合物 (1.15 g, 定量的) を得た。

## 試験例 1

5-HT<sub>1A</sub>受容体結合試験

ラット（雄性ウイスター系ラット、体重200～300g、日本SLC）を断頭後、脳を摘出しさらに海馬を取り出した。重量を測定後、10倍量の50mM トリス塩酸緩衝液（pH7.7）を加えポリロンでホモジナイズした。遠心（39000×g、15分、4℃）により得られたペレットに10倍量の上記緩衝液を加え、37℃で10分間インキュベートした。再度、遠心により得られたペレットを10倍量の上記緩衝液で一度洗浄後、タンパク量を測定し、200μg タンパク/mlとなるように上記緩衝液で希釈した。

こうして得られた海馬膜懸濁液に塩化マンガン（終濃度2mM）を加え37℃で30分間インキュベートした。この海馬膜懸濁液（0.5ml）にトリチウムでラベルした8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン（終濃度0.5nM、以下[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPATと略す）及び被検化合物（10<sup>-10</sup>～10<sup>-7</sup>M）を加え、25℃で40分間インキュベートした。インキュベート終了後、膜に結合した放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。各濃度における被検化合物の[<sup>3</sup>H]-8-OH-DPAT結合阻害率から、50%抑制を示す濃度（IC<sub>50</sub>値）を算出した。

## 試験例 2

ストレス脳波測定法（精神的ストレスを負荷した時に増加する大脳皮質脳波のα帯域成分に及ぼす影響）

1群4～6匹のウイスター系雄性成熟ラット（体重250～350g、日本SLC）を用いた。基本的にIwata and Mikuniの方法{サイコファーマコロジー、第71巻、117頁（1980年）[Psychopharmacology, 71, 117(1980).]}に従って実験を行った。

ペントバルビタール麻酔下（50mg/kg, i.p.）に動物の脳波を記録するために、感覚運動野に1対の銀球電極（直径：0.5mm）を装着し、アース電極と共にソケットに歯科用セメントで固定し、感染を防ぐ目的でペニシリンGを筋注した。術後少なくとも1週間を経過して傷口が治癒した後実験に使用

した。

実験に当たっては、床にグリッド（直径：5mm、間隔：10mm）を設置した透明なアクリル製観察箱（200×300×500mm、ストレスケージ）の中に動物を入れ、45秒間放置した後に15秒間電撃（持続0.3ミリ秒、100Vの矩形波パルスをも10Hzの頻度）を与え、電撃を断つと同時に動物を飼育ケージに戻す。この操作を1分毎に約15回繰り返した後にストレスケージに電撃を与えることなく動物を入れ（精神的ストレス負荷）、10秒間の脳波を記録し、周波数解析してそのパワーをATAC450（日本光電）を用いて解析した。別に飼育ケージの中でも同じ時間（10秒間）の脳波を記録解析し、ストレス負荷時に於けるアルファ波帯域成分が安静時飼育ケージ内に於ける場合の130%以上の動物のみを選択し、paired t-test検定を行って有意（ $P < 0.05$ ）な増加であることを確認した上、薬剤効果を調べる実験に使用した。尚、被験化合物は何れも0.5%CMC又は0.5%トラガント溶液に懸濁し、濃度は1ml/kgの投与容量になるように調整し、対照群には溶媒を、何れも強制的に経口又は腹腔内投与した。投与後15、30、45及び60秒後に上記と同様の精神的ストレスを負荷し、 $\alpha$ 帯域成分比を経時的に求めた。投与前に於ける平均 $\alpha$ 帯域成分比に対する投与後各時間における平均 $\alpha$ 帯域成分比をpaired t-testを用いて検定し、連続した2つの時間帯で有意（ $P < 0.05$ ）に減少した場合を（+）と判定した。

試験の結果、実施例2、8、22、34、41、44、49、50又は59の化合物等が、強い5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用を示し、又、優れた精神ストレスに対する鎮静作用及び幻覚抑制作用も示した。

#### 製剤例1

##### ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100mgの粉末状の実施例8の化合物、150mgのラクトース、50mgのセルロース及び6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、単位カプセルを製造し、洗浄後、乾燥して、ハードカプセル剤を得る。

## 〔産業上の利用可能性〕

本発明のヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体（I）又は（II）或はそれらの薬理上許容される塩類は、優れた5-HT<sub>1A</sub>受容体作動作用、精神ストレスに対する鎮静作用又は幻覚抑制作用を有し、且つ毒性又は副作用（特に眠気等）も弱いので、不安、鬱病、高血圧、精神分裂病、睡眠障害、片頭痛、性機能障害、動揺病、めまい又は老人性痴呆症周辺症状（特に譫妄）等に対する治療薬或は予防薬（特に治療薬）として有用である。

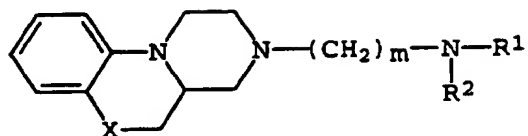
本発明の化合物（I）又は（II）或はそれらの薬理上許容される塩類を上記神経疾患の治療薬または予防薬等（特に治療薬）として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのよう糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカル

ボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限1mg（好適には、10mg）、上限2000mg（好適には、400mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

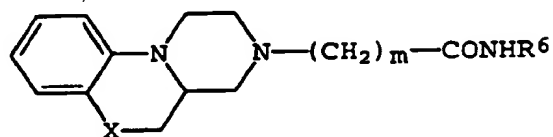
## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



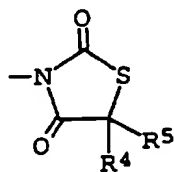
(I)

## 又は一般式 (II)

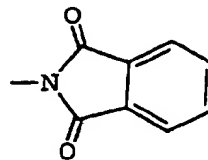


(II)

〔式中、

 $R^1$  は式  $-CO-R^3$  を有する基を示し、 $R^2$  は水素原子を示し、又は  $R^1$  と  $R^2$  は、それらが結合している窒素原子と共に形成する、一般式 (III) 若しくは (IV) を有する基を示し、

(III)



(IV)

$R^3$  は  $C_1 - C_7$  アルキル基、 $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_6 - C_{14}$  アリール基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_7 - C_{10}$  アラルキル基、モノ  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキルアミノ基、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよいモノ  $C_6 - C_{14}$  アリールアミノ基或は下記置換基群 A より選択される 1 個の置換基を有してもよく、ベンゼン環に融合してもよい、5 員乃至 6 員環の芳香族複素環基（当該複素環は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選択される 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含む）を示し、

$R^4$  及び  $R^5$  は、同一又は異なって、水素原子又は  $C_1 - C_6$  アルキル基を示し、

$R^6$  は、下記置換基群 A より同一又は異なって選択される 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_6 - C_{14}$  アリール基を示し、

置換基群 A は、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基、ハロゲン  $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ  $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、1 乃至 3 個の置換基を有してもよい  $C_6 - C_{14}$  アリール基（当該置換基はハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル又は  $C_1 - C_6$  アルコキシである）、水酸基、チオール基、アミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシ基、カルボキシ  $C_1 - C_6$  アルキル基、ホルミル基、 $C_2 - C_6$  アルカノイル基、 $C_2 - C_6$  アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基又はニトロ基を示し、

X は、メチレン又は酸素原子を示し、

m は、2 乃至 6 の整数を示す。] を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

2. 請求の範囲第 1 項に於て、 $R^3$  が、 $C_1 - C_6$  アルキル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基；ハロゲン、 $C_1 - C_6$  アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル

ル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよい、フェニル基又はナフチル基；弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいベンジル基；シクロペンチルアミノ基又はシクロヘキシルアミノ基；弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニルアミノ基；或は、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、メトキシメチル、エトキシメチル、メチルチオ、エチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、水酸基、チオール、アミノ、アセチルアミノ、カルボキシ、カルボキシメチル、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ及びニトロからなる群より選択される1個の置換基を有してもよい、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、フリル基又はチエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容さ



れる塩。

3. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$  が、ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、1-エチルペンチル基；シクロペンチル基又はシクロヘキシル基；弗素、塩素、 $C_1-C_4$ アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基；ベンジル基、フルオロベンジル基、クロロベンジル基、ジフルオロベンジル基、ジクロロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、メチルベンジル基、ジメチルベンジル基、トリメチルベンジル基、メトキシベンジル基、シアノベンジル基、ニトロベンジル基；シクロヘキシルアミノ基；フェニルアミノ基、フルオロフェニルアミノ基、クロロフェニルアミノ基、ジフルオロフェニルアミノ基、ジクロロフェニルアミノ基、トリフルオロメチルフェニルアミノ基、トリルアミノ基、キシリルアミノ基、メシチルアミノ基、メトキシフェニルアミノ基、シアノフェニルアミノ基又はニトロフェニルアミノ基；或は、弗素、塩素、 $C_1-C_4$ アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より選択される1個の置換基を有してもよい、ピリジル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基、フリル基又はチエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

4. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$  が、t-ブチル基、1-エチルペンチル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ジフルオロフェニル基、ジクロロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、メトキシフェニル基、シアノフェニル基、ニ

トロフェニル基、ベンジル基、フェニルアミノ基、2, 4-ジフルオロフェニルアミノ基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピラジニル基、3-メチルピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-フルオロ-2-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基、3-メトキシ-2-チエニル基、5-フルオロ-3-チエニル基、5-クロロ-3-チエニル基、4-メチル-3-チエニル基、5-メチル-3-チエニル基、4-メトキシ-3-チエニル基又は5-メトキシ-3-チエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

5. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$ が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、p-トリル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-ピリジル基、ピラジニル基、1-メチル-2-インドリル基、4-キノリル基、2-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

6. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$ が、フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、ピラジニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、5-クロロ-2-チエニル基、3-メチル-2-チエニル基、5-メチル-2-チエニル基又は4-メトキシ-3-チエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

7. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$ が、フェニル基、2, 4-ジフルオロフェ

ニル基、ピラジニル基、2-チエニル基又は5-メチル-2-チエニル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

8. 請求の範囲第1項に於て、 $R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共に、2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-モノC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5,5-ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又はフタルイミジル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

9. 請求の範囲第1項に於て、 $R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共に、2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-メチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-メチル-5-エチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-エチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5,5-ジエチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロビル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

10. 請求の範囲第1項に於て、 $R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共に、2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロビル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

11. 請求の範囲第1項に於て、 $R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共に、5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロビル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基である、一般式(I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

12. 請求の範囲第1項に於て、 $R^3$ が、弗素、塩素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル

、2、2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、メトキシメチル、メチルチオ、フェニル、4-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル、シアノ及びニトロからなる群より同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいフェニル基である、一般式(I I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

13. 請求の範囲第1項に於て、 $R^6$ が、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、p-トリル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基である、一般式(I I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

14. 請求の範囲第1項に於て、 $R^6$ が、フェニル基である、一般式(I I)を有するヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

15. 請求の範囲第1項乃至第14項より選択される一の請求の範囲に於て、Xがメチレンであるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

16. 請求の範囲第1項乃至第15項より選択される一の請求の範囲に於て、mが2乃至4の整数であるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

17. 請求の範囲第1項乃至第15項より選択される一の請求の範囲に於て、mが2であるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

18. 請求の範囲第1項乃至第15項より選択される一の請求の範囲に於て、mが4であるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

19. 請求の範囲第1項に於て、「保護されたアミノ基」の保護基が、ホルミ

ル基、 $C_2-C_7$ アルカノイル基；ハロゲン又は $C_1-C_4$ アルコキシで置換された $C_2-C_6$ アルカノイル基；不飽和 $C_2-C_6$ アルカノイル基；ハロゲン、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル、 $C_6-C_{10}$ アリール又はニトロで置換されてもよい、 $C_7-C_{10}$ アリールカルボニル基；ハロゲン又はトリ $C_1-C_4$ アルキルシリルで置換されてもよい、 $C_2-C_6$ アルコキシカルボニル基； $C_2-C_6$ アルケニルオキシカルボニル基； $C_6-C_{10}$ アリールジカルボニル基； $C_7-C_{10}$ アラルキル基；或はメトキシ又はニトロで置換されてもよい $C_6-C_{10}$ アラルキルオキシカルボニル基であるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩。

20. 3-(2-ベンズアミドエチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

3-(4-ベンズアミドブチル)-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

3-[4-(2, 4-ジフルオロベンズアミド)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

3-[4-(2-ピラジンカルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

3-[4-(2-テノイルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

3-[4-(5-メチルチオフェン-2-カルボニルアミノ)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、

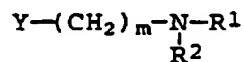
3-[4-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン、又は、

3-[4-(5-イソプロピル-2, 4-ジオキソチアゾリジン-3-イル)ブチル]-2, 3, 4, 4a, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[1, 2-a]キノリン或はそれらの薬理上許容される塩。

165

21. 請求の範囲第1項乃至第20項に記載のヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体又はその薬理上許容される塩を有効成分とする5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬。

22. 一般式

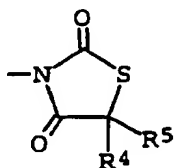


(VII)

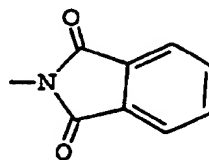
〔式中、R<sup>1</sup> は、式-CO-R<sup>3</sup> を有する基を示し、

R<sup>2</sup> は水素原子を示し、

又はR<sup>1</sup> とR<sup>2</sup> は、それらが結合している窒素原子と共に形成する、一般式 (III) 若しくは (IV) を有する基を示し、



(III)



(IV)

R<sup>3</sup> はC<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基、下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいC<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>アリール基、下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいC<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>アラルキル基、モノC<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキルアミノ基、下記置換基群Aより同一又は異なって選択される1乃至3個の置換基を有してもよいモノC<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>アリールアミノ基或は下記置換基群Aより選択される1個の置換基を有してもよく、ベンゼン環に融合してもよい、5員乃至6員環の芳香族複素環基（当該複素環は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より同一又は異なって選択される1乃至2個のヘテロ原子を含む）を示し、

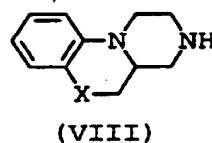
R<sup>4</sup> 及びR<sup>5</sup> は、同一又は異なって、水素原子又はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を示

し、

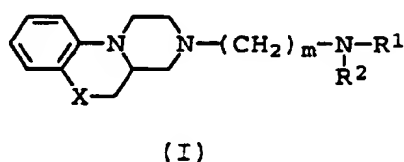
置換基群Aは、ハロゲン原子、 $C_1-C$ 。アルキル基、ハロゲン $C_1-C$ 。アルキル基、 $C_1-C$ 。アルコキシ基、 $C_1-C$ 。アルコキシ $C_1-C$ 。アルキル基、 $C_1-C$ 。アルキルチオ基、1乃至3個の置換基を有してもよい $C_1-C$ 。アリール基（当該置換基はハロゲン、 $C_1-C$ 。アルキル又は $C_1-C$ 。アルコキシである）、水酸基、チオール基、アミノ基、保護されたアミノ基、カルボキシ基、カルボキシ $C_1-C$ 。アルキル基、ホルミル基、 $C_2-C$ 。アルカノイル基、 $C_2-C$ 。アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基又はニトロ基を示し、

mは、2乃至6の整数を示し、

Yは脱離基を示す。]を有する化合物と、一般式



（式中、Xは、メチレン又は酸素原子を示す。）を有する化合物を反応させることを特徴とする、一般式



（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X及びmは前述したものと同意義を示す。）で表されるヘキサヒドロピラジノキノリン誘導体の製造方法。

23. 請求の範囲第22項に於て、

$R^1$ と $R^2$ が、それらが結合している窒素原子と共に、2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基、5-モノ $C_1-C$ 。アルキル-2,4-ジオキソ-3-チア

ゾリジル基又は5,5-ジC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又はフタルイミジル基であり、

Xが、メチレンであり、

Yが、塩素、臭素又は沃素原子；メタンスルホニルオキシ基又はエタンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2,2,2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基又はペンタフルオロエタンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基である製造方法。

24. 請求の範囲第22項に於て、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が、それらが結合している窒素原子と共に、5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基又は5-イソプロピル-2,4-ジオキソ-3-チアゾリジル基であり、

Xがメチレンであり、

mが4であり、

Yが、塩素、臭素又は沃素原子である製造方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00194

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D471/04, C07D498/04, A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D471/04, C07D498/04, A61K31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. Med. Chem., 35(13) (1992) p. 2369-2374	1 - 24
A	JP, 52-83397, A (Carlo Erba S.p.A.), July 12, 1977 (12. 07. 77) & US, 4134974, A	1 - 24
A	JP, 47-21994, B (CIBA-Geigy AG.), June 20, 1972 (20. 06. 72) & US, 3647791, A	1 - 24

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 2, 1996 (02. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

May 21, 1996 (21. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/00194

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D471/04, C07D498/04, A61K31/535

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> C07D471/04, C07D498/04, A61K31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J. Med. Chem., 35 [13] (1992) p. 2369-2374	1-24
A	JP, 52-83397, A (カルロ・エルバ・ソシエタ・ペル・アジオーニ) 12. 7月. 1977 (12. 07. 77) & US, 4134974, A	1-24
A	JP, 47-21994, B (チバ・ガイギー・アクチエンゲゼルシャフト) 20. 6月. 1972 (20. 06. 72) & US, 3647791, A	1-24

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 05. 96

国際調査報告の発送日

21.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加河 美香

4C

9360

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**